Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor : Prof. Dr. E. Müller)

Das Verhalten Carcinoembryonalen Antigens (CEA) beim kolorektalen Karzinom in Abhängigkeit vom TNM-System

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Dokters der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ingrid Stapels

1983

U.S.N.
LIBRARY
ERIE, PA.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0021

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor : Prof. Dr. E. Müller)

Das Verhalten Carcinoembryonalen Antigens (CEA) beim kolorektalen Karzinom in Abhängigkeit vom TNM-System

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Dokters der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ingrid Stapels

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.:
Priv.-Doz. Dr. Rötzscher

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. Moschinski

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Allgemeiner Teil	3
2.1	Entdeckung des CEA	3
2.2	Biochemische und physikalische Eigenschaften des CEA	3
2.3	Nachweismethoden des CEA	4
2.4	Klinisch-diagnostische Anwendungsmöglichkeiten des CEA	5
3.	Material und Methoden	7
3.1	Auswertung der Krankenakten	7
3.2	Nachweis der CEA-Konzentration	7
3.3	Klassifizierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System	10
4.	Ergebnisse	12
4.1	Geschlechts- und Altersverteilung beim kolorektalen Karzinom	12
4.2	Lokalisationsverteilung des kolorektalen Karzinoms	12
4.3	Ätiologie des kolorektalen Karzinoms	15
4.4	Aufgetretene Früh- und Spätsymptome sowie Komplikationen des kolorektalen Karzinoms	16
4.5	Zeitdauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und der stationären Behandlung	19

		Seite
4.6	Die am häufigsten durchgeführten chirurgischen Maßnahmen beim kolorektalen Karzinom	23 23
4.7	CEA-Werte in Bezug auf die Tumorklassifizierung nach dem TNM-Schema	29
4.7.1	Höhe des prä- und postoperativ bestimmten CEA	29
4.7.2	Verhalten von prä- und postoperativem CEA	37
4.8	Verlaufsbeobachtung der CEA-Kontrollen	51
4.9	Höhe des CEA-Wertes bei erneuter stationärer Aufnahme im Vergleich zum CEA-Titer der ersten stationären Behandlung	60
4.10	"Second look" Operation	70
4.11	Sterbequote beim kolorektalen Karzinom	70
5.	Diskussion	72
6.	Zusammenfassung	80
7.	Literaturverzeichnis	82

1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland stellten 1980 die malignen Neubildungen nach den Herz-Kreislauferkrankungen die zweitgrößte Todesursache dar. Innerhalb einer Zeitspanne zwischen 1970 - 1980 nahmen die Krebssterbefälle im Vergleich zu 1960 - 1970 um zehn Prozent zu (43). Diese Bilanz unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung. Schon vor Jahren vertrat der New Yorker Onkologe S. L. ARJE von der American Cancer Society die These, daß neun von zehn an Krebs erkrankten Patienten mit heutigen Mitteln durchaus geheilt werden könnten, denn nicht die Methoden der Krebstherapie seien unzulänglich, sondern vielmehr die der Früherkennung ein Problem (42).

Eine Verbesserung in der Tumordiagnostik erhoffte man sich in den letzten zwei Jahrzehnten seit der Entdeckung von tumorspezifischen Antigenen, den sogenannten "Tumormarkern". Bisher konnte aber keine dieser Substanzen die u. a. von FISCHER und PREISS (18) geforderten Eigenschaften der hohen Spezifität, Sensivität, der hohen Organspezifität sowie der einfachen Nachweisbarkeit erfüllen. Auch wurden bis heute beim Menschen selbst, im Gegensatz zu Tierversuchen, lediglich tumorassoziierte Antigene (TAA) eindeutig nachgewiesen. Im Unterschied zu den tumorspezifischen Antigenen (TSA) treten diese sowohl im normalen Gewebe als auch in Tumorzellen auf (65). Als bedeutender Vertreter der tumorassoziierten Antigene gilt neben dem Alpha-Fetoprotein das 1965 von GOLD und FREEDMAN (26, 27) erstmalig beschriebene Carcinoembryonlae Antigen (CEA). Beide Substanzen zählen zur Gruppe der onkofetalen Proteine. Ihre Bildung findet physiologisch im fetalen Gewebe statt. Postnatal wird ihre Synthese eingestellt bzw. stark gedrosselt. Sie kann jedoch erneut

einsetzen oder sich bei einer malignen Entartung im adulten Gewebe verstärken. Als Ursache für die Resynthese fetaler Proteine in Tumorgeweben wird im allgemeinen eine Depression in der reifen Zelle reprimierter Gene angenommen. Die gleichzeitige Sekretion dieser Antigene in die Zirkulation verleiht ihnen den Status echter biochemischer Tumorindikatoren (87).

Die nachfolgende Arbeit untersucht bei 403 an kolorektalem Karzinom erkrankten Patienten die Frage, inwieweit von der Höhe der CEA-Konzentration auf das TNM-Stadium und damit auf das Ausmaß der Erkrankung geschlossen werden kann oder darf. Ferner beschäftigt sie sich - jeweils in Abhängigkeit vom TNM-Stadium - mit der klinischen Anwendbarkeit des Carcinoembryonalen Antigens in bezug auf die diagnostische Aussagekraft sowie die prognostische Bedeutung von Therapie und postoperativer Verlaufskontrolle beim kolorektalen Karzinom.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Entdeckung des CEA

Im Jahre 1965 gelang es erstmalig den Wissenschaftlern GOLD und FREEDMAN (26) an der McGill-Universität Montreal, aus dem Adenokarzinom des Kolons das Carcinoembryonale Antigen (CEA) zu isolieren. Wenig später wiesen sie es im Darm, Leber und Pankreas von zwei bis sechs Monate alten Embryonen bzw. Feten nach (27).

2.2 Biochemische und physikalische Eigenschaften des CEA

Beim CEA handelt es sich um ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydrat-Anteil von 45 - 50 % und einem Proteinanteil von 30 - 46 %, der nach NEVILLE und LAURENCE (61) wahrscheinlich aus einer einzelnen Polypeptidkette von etwa 800 Aminosäuren besteht. Das Molekulargewicht des CEA liegt bei annähernd 200 000 Dalton. Durch die elektrophoretische Beweglichkeit eines Beta-Globulins charakterisiert es sich bei einem pH von 8,6; pH 4,8 gilt als isoelektrischer Punkt.

Das CEA zeigt sowohl eine ausgeprägte intermolekulare als auch intramolekulare Heterogenität. Hauptsitz der molekularen Heterogenität ist die Kohlenhydrat-Komponente. Den höchsten Substratanteil hat das N-Azetylglucosamin, daneben konnten Galaktose, Fucose, Mannose, Neuraminsäure und N-Azetylgalaktosamin nachgewiesen werden (5, 15, 20, 25, 30, 59, 61, 76, 83).

Die molekulare Heterogenität führt zu einer entsprechenden immunologischen Heterogenität. Aus diesem Grund spricht man häufig von einer "CEA-Familie".

Allen Isoantigenen ist ihre gute Hitzestabilität, lange Haltbarkeit im eingefrorenen Zustand, Löslichkeit in 1,2 M Perchlorsäure und in 3,78 M (50 %) Ammoniumsulfatlösung, aber Unlöslichkeit in Äthanol gemeinsam (88).

UNIV. LINCOLN

Neben der antigenen Komponente des CEA wurde aufgezeigt, daß einige seiner Präparationen eine partielle Kreuzreaktion mit den Blutgruppensubstanzen A, B, Le^a und Le^b aufweisen. Die kreuzreagierenden Antikörper können von Blutgruppensubstanzen voll absorbiert werden (40, 48, 69).

2.3 Nachweismethoden des CEA

In den meisten Laboratorien sind vier verschiedene Radioimmunassay-Techniken zur Bestimmung der CEA-Konzentration zur Anwendung gelangt: die Farr-Methode (79) sowie die Z-Gel-Methode (31). Im Jahre 1972 beschrieben EGAN et al. (14) erstmals die Doppelantikörper-Methode. NISHI und HIRAI führten als Solid-phase-Technik im Jahre 1975 die sogenannte Sandwich-Methode ein (63).

Alle genannten Nachweismethoden sind Hemmungstechniken, in denen das im Serum (Plasma) befindliche CEA mit der Bindung von später zugegebenem radioaktiv markiertem Antigen an Anti-CEA-Antikörper konkurriert. Die Kopräzipitation erfolgt in den verschiedenen Tests entweder durch Ammoniumsulfat, Zirconylphosphatgel, Anti-IgG-Antikörper (zweiter Antikörper) oder durch Bindung an festes Material (Röhrchen, Sepharose, Filterpapier) (48).

2.4 Klinisch-diagnostische Anwendungsmöglichkeiten des CEA

Nach der Entdeckung des CEA auf der Oberfläche von Tumorzellen beim Kolonkarzinom nahm man an, ein für diese Erkrankung spezifisches Antigen gefunden zu haben. Als im Jahre 1969 THOMPSON (79) von Untersuchungen berichtete, nach denen 33 von 36 an kolorektalem Karzinom erkrankten Patienten eine erhöhte CEA-Konzentration aufwiesen, schienen sich die anfänglichen Hoffnungen erfüllt zu haben. Seine Arbeit zog eine Reihe von Versuchen nach sich, an denen sich sehr bald erkennen ließ, daß das CEA aufgrund seiner mangelnden Spezifität im Sinne eines "Krebstestes" ungeeignet ist. Viele Autoren beschrieben

bis heute einen Anstieg des CEA-Titers ebenfalls bei Karzinomen von Pankreas, Magen, Lunge, Hals, Mamma, Cervix uteri, Ovar, Prostata, Blase sowie bei bösartigen Erkrankungen des Blutsystems. Doch auch bei Patienten mit nicht malignen Erkrankungen wie Lungenemphysem, alkoholischer Lebercirrhose, Pankreatitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Ulcus ventriculi oder duodeni, Kolonpolypen - insbesondere des Rektum oder Sigma -, Divertikulitis, Colon irritabile, Urämie, Virushepatitis und Fettleber fand sich ein erhöhter Titer. Dieser liegt allerdings ebenso selten wie die CEA-Konzentration von starken Rauchern über 10 ng pro ml. Schwangere Frauen weisen - wenn überhaupt - nur geringfügig erhöhte CEA-Werte auf (2, 4, 6, 9, 10, 12, 21, 22, 32, 35, 38, 49, 50, 60, 62, 67, 74, 81).
Die beschriebenen Untersuchungen haben gezeigt, daß das CEA weder eine Tumor- noch eine Organspezifität besitzt. Normale CEA-Werte im Bereich zwischen 0 - 2,5 ng pro ml schließen einen Tumor nicht aus; erhöhte Titer sprechen aber nicht allein für eine karzinomatöse Erkrankung. Aufgrund seiner schwierigen Interpretation ist das CEA für die Diagnostik maligner Erkrankungen deswegen nur bedingt geeignet.
Nach LEHMANN (48) sind die CEA-Bestimmungen zur Diagnosestellung gastroenteraler Tumoren allein für das Kolon- und Pankreaskarzinom als zusätzliche Hilfsmittel einsetzbar. Ihr klinischer Wert liegt besonders in der postoperativen Überwachung dieser Erkrankungen (48,52,56,64, 67,80).

Zusammenfassend kann man sagen:

- die CEA-Bestimmung kann nicht als tumorspezifisch angesehen werden, da hohe CEA-Titer bei Karzinomen verschiedener Organe gefunden werden;
- eine Reihe nicht tumoröser Erkrankungen einschließlich Nikotinabusus können zu erhöhten CEA-Werten führen;

- geeignet ist die postoperative CEA-Verlaufskontrolle bei operativ entfernten Tumoren mit präoperativ erhöhten CEA-Werten als frühzeitiger Hinweis für eine Tumorexacerbation.

Der CEA-Test kann klinische, radiologische sowie die üblichen Laboruntersuchungen nicht ersetzen, sondern er ergänzt sinnvoll die erwähnten Methoden.

3. Material und Methode

3.1 Auswertung der Krankenakten

Die klinischen Krankenunterlagen von 403 Patienten wurden katamnestisch ausgewertet. Berücksichtigt wurden ambulante und stationäre Behandlungsakten von Patienten, die von 1977 - 1981 in der chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf therapiert wurden.

Anhand der Unterlagen wurden Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter und Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster Krankheitssymptome und Beginn der stationären Behandlung ermittelt. Es erfolgte eine Zusammenstellung der Präkanzerosen, d.h. der Adenome des Kolons vom Dysplasiegrad III, Colitis ulcerosa, Mb.Crohn und der Adenomatosis coli sowie der Früh- und Spätsymptome des kolorektalen Karzinoms, die schließlich zu einer stationären Aufnahme geführt hatten. Ferner fand ein Überblick der in Abhängigkeit der Tumorlokalisation durchgeführten Operationsverfahren und der hierbei eingetretenen Komplikationen statt.

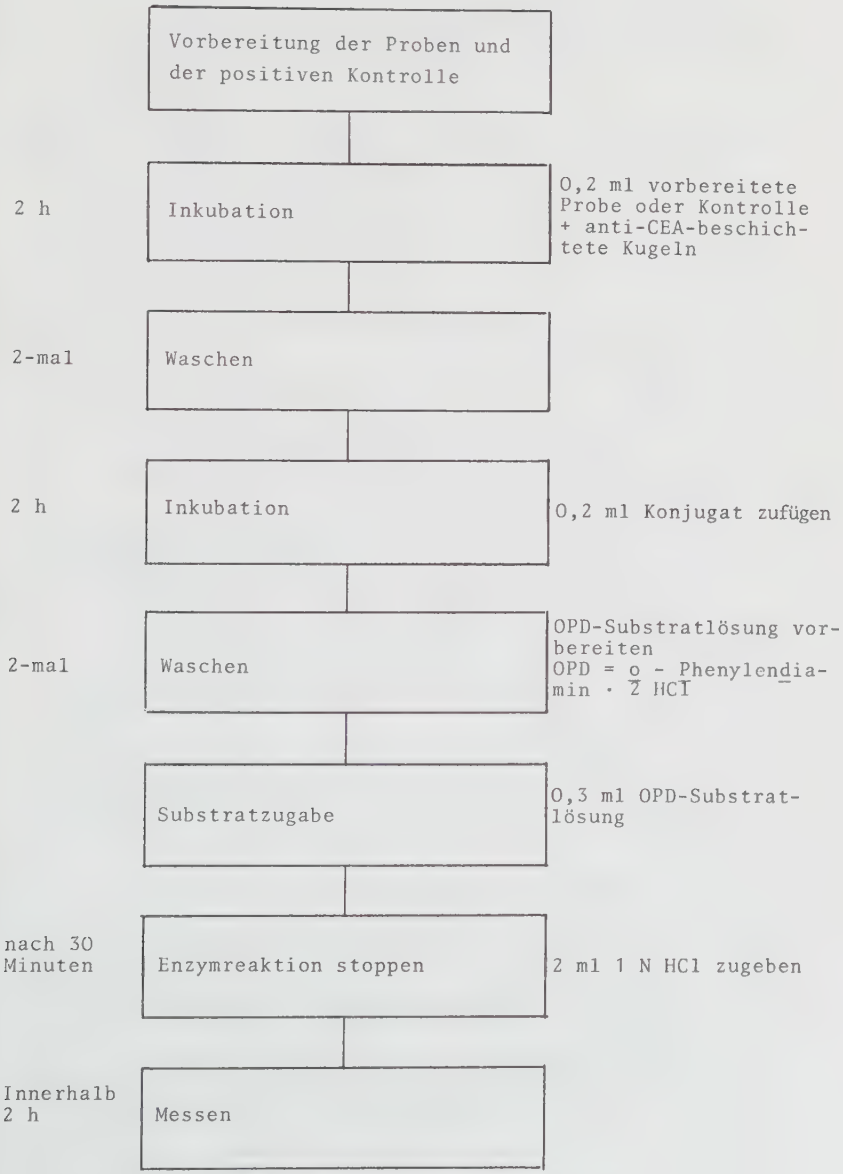
Der Schwerpunkt lag in der Auswertung der prä- und postoperativen CEA-Werte, die in Abhängigkeit zum TNM-Stadium aufgeschlüsselt wurden. Dabei wurde den Verlaufskontrollen der unterschiedlichen CEA-Titer besondere Beachtung geschenkt.

3.2 Nachweis der CEA-Konzentration

Neben den bereits erwähnten Radioimmunoassays zur CEA-Bestimmung beginnen die Enzymimmunoassays (19) zunehmend an Bedeutung zu gewinnen. Im Krankengut der chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf wird als Nachweismethode des CEA-Titers der ABBOTT CEA-EIA-Test (1) angewandt. Dies ist ein "Solid Phase" Enzym-Immunoassy auf dem Prinzip der "Sandwich"-Technik. Mit anti-CEA vom Meer-

schweinchen beschichtete Kunststoffkugeln werden mit den Proben (Standards, Kontrollen und Patientenproben) inkubiert. Das in den Proben vorhandene CEA wird von den Kugeln gebunden; ungebundenes Material dagegen wird durch Waschen entfernt. Anschließend erfolgt eine Inkubation der Kugeln mit anti-CEA (Ziege) : Peroxidase (Meerrettich)-Konjugat. Enthält die Probe CEA, bindet sich das Konjugat an die Meerschweinchen -anti-CEA-beschichteten Kunststoffkugeln. Durch erneutes Waschen wird nicht gebundenes Konjugat entfernt. Bei der nachfolgenden Inkubation der Kugeln mit dem Enzymsubstrat entsteht eine Färbung, deren Intensität der Menge an gebundenem anti-CEA : Peroxidase-Konjugat proportional ist. Die zugefügte 1 N Salzsäure stoppt die ablaufende Enzymreaktion. In einem Spektralphometer kann bei 492 nm die Färbungsintensität abgelesen werden, die in diesem Meßbereich der CEA-Konzentration proportional ist (Schema 1).

Schema 1: Testübersicht über den Nachweis der CEA-Konzentration (modifiziert nach ABBOTT Diagnostics Division)



Eine Standardkurve wird durch Auftragen bekannter CEA-Titer gegen dazugehörige Extinktionswerte ermittelt. Gemeinsam mit den Standards werden die CEA-Konzentrationen der unbekannten Proben und die Kontrollen gemessen und aus der Kurve abgelesen.

3.3 Klassifizierung des kolorektalen Karzinoms nach dem TNM-System

Im Jahre 1953 schlug die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) das TNM-System als Tumorklassifizierungsprinzip vor. Bei den drei Symbolen T, N, M stehen
T - für Primärtumor
N - für Noduli = Lymphknotenmetastasen
M - für Organfernmetastasen.
Folgendes gilt beim kolorektalen Karzinom für die Tumorbeschreibung:

- T_o : Ein Primärtumor läßt sich nicht nachweisen.
- T_1 : Der Tumor ist auf die Mukosa und Submukosa der Darmwand beschränkt.
- T_2 : Der Tumor ist in die Muscularis propria eingebrochen. Der technisch gut operable Tumor ist prognostisch wie bei T_1 einzuschätzen.
- T_3 : Der Tumor hat alle Wandschichten einschließlich der Serosa durchsetzt. Technisch wird er nach A. ANDERS (68) zwar für operabel, aber operativ für incurabel gehalten.
- T_4 : Der Primärtumor bricht in Nachbarorgane ein. In diesem Stadium besteht technisch meistens Inoperabilität.

Über den Lymphknotenbefall besteht folgende Einigung:

- N_o : Regionäre Lymphknotenmetastasen sind nicht nachweisbar.
- N_1 : Supraanal, pararektal und parakolisch treten einzelne regionäre, bewegliche und deutlich vergrößerte Lymphknoten auf.
- N_2 : Mehrere bewegliche kontra- oder bilaterale Lymphknoten finden sich supraanal, pararektal, im Mesorektum,

Mesosigma oder Mesokolon.

- N_3 : Fixierte Lymphknotenmetastasen liegen inguinal, iliakal, mesenterial oder paraaortal vor.

Bei der Aussage über die Fernmetastasierung in Organe gilt die Übereinkunft, daß bei

- M_0 : keine, bei
- M_1 : jedoch Fernmetastasen nachgewiesen werden können (33, 53, 68).
  Das Organ wird entsprechend bezeichnet.

4. Ergebnisse

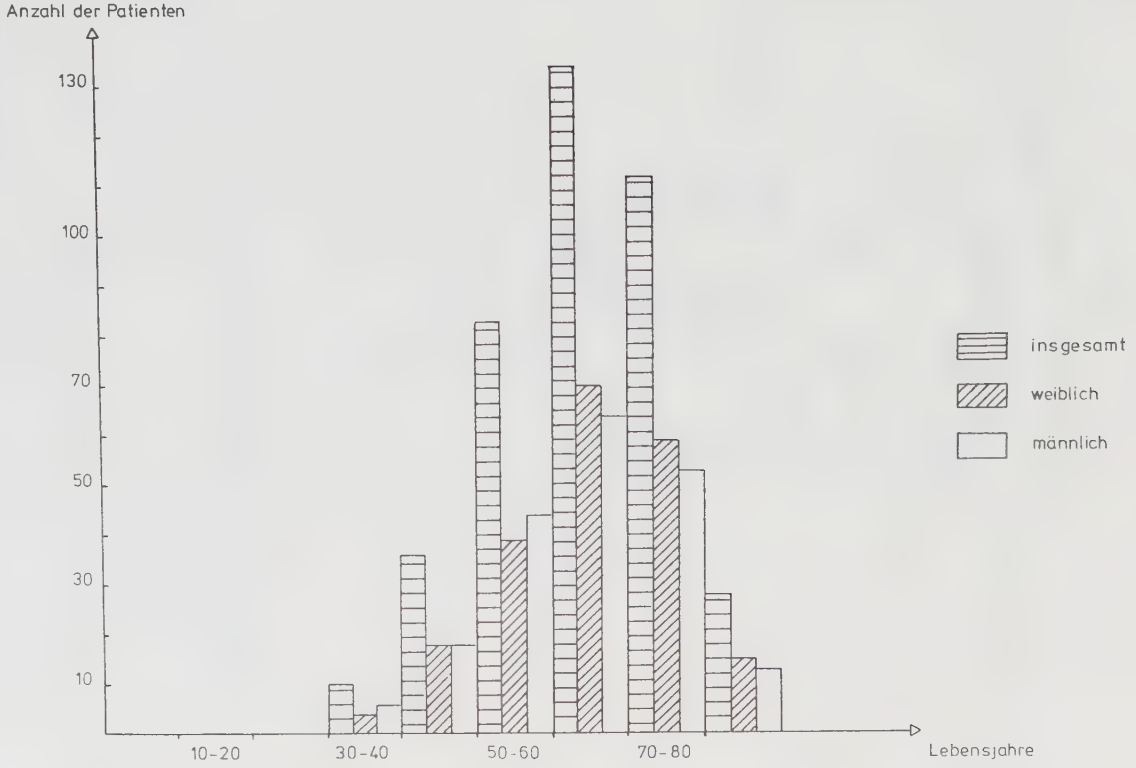
4.1 Geschlechts- und Altersverteilung beim kolorektalen Karzinom

In den Jahren 1977 - 1981 wurden 403 kolorektale Karzinome behandelt, von denen 205 (50,9 %) weibliche und 198 (49,1 %) männliche Patienten waren. Eine geschlechtsabhängige Häufigkeitsbevorzugung war nicht sicher zu erkennen. Das Häufigkeitsverhältnis betrug 1 : 1,04 zugunsten des weiblichen Geschlechts. Aus den anamnestischen Altersangaben wurde ermittelt, daß der Häufigkeitsgipfel für das männliche und weibliche Geschlecht gleichermaßen im 7. und 8. Lebensjahrzehnt lag. 61,1 % (246) aller Karzinome fielen in diesen Zeitraum, wobei anteilig 29,1 % (117) auf das männliche und 32 % (129) auf das weibliche Geschlecht entfielen. Im Altersabschnitt zwischen 50 und 60 Jahren erkrankten 20,6 % (83), 10,9 % (44) Männer, 9,7 % (39) Frauen. Der jüngste Patient war 35 Jahre alt, der älteste 88 Jahre. Das Durchschnittsalter des vorliegenden Patientenkollektivs betrug für das weibliche 65,6 Jahre und für das männliche Geschlecht 63,9 Jahre und lag damit um 1,7 Jahre früher. (Abb.1)

4.2 Lokalisationsverteilung des kolorektalen Karzinoms

Mit 70,7 % wurde der Bereich zwischen Rektum, Rektosigmoid und Sigma am häufigsten vom Karzinom befallen. Es folgte das Karzinom des Coecums mit 7 % und des Colon transversum mit 4,5 %. Zu jeweils 4,2 % betroffen waren die Flexura hepatica sowie das Colon ascendens. Die übrigen befallenen Kolonabschnitte waren mit nur 2 - 3 % beteiligt (Abb. 2).

Altersverteilung bei 403 an kolorektalem Karzinom erkrankten Patienten



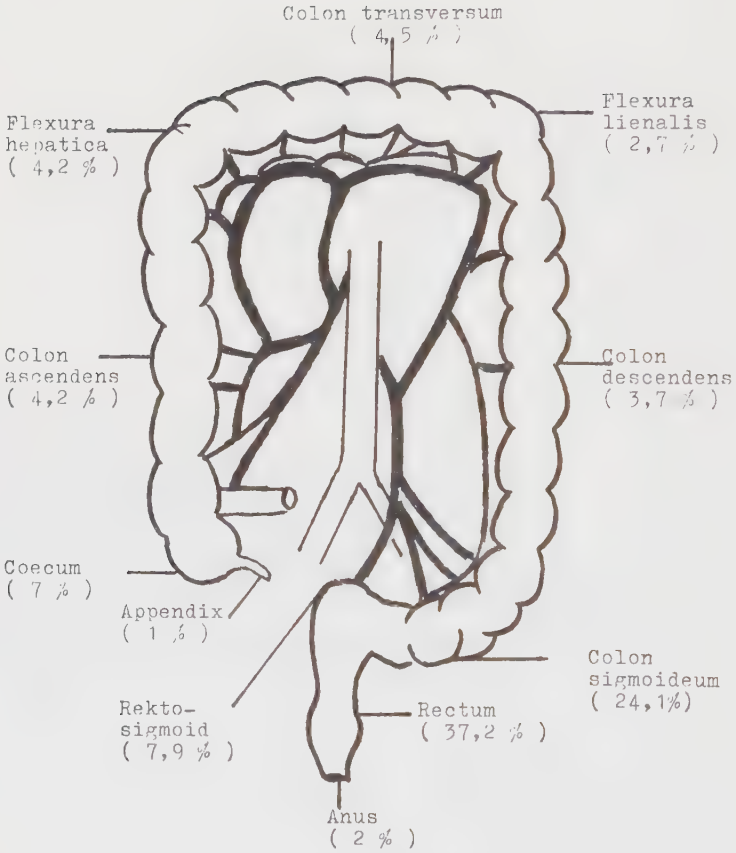


Abb. 2 Verteilung der Lokalisation von 403 kolorektalen Karzinomen

4.3 Ätiologie des kolorektalen Karzinoms

Von den Erkrankungen des Rektum und Kolon neigen besonders die Kolonpolypen vom Dysplasiegrad III, die Colitis ulcerosa, der Morbus Crohn sowie die Adenomatosis coli zur karzinomatösen Entartung.

Histologisch teilt man die Adenome des Dickdarms in tubuläre, villöse und tubulovillöse Polypen ein. Bei allen, besonders aber beim villösen Adenom können schwerste Zellatypien auftreten.

40 (9,9 %) der 403 untersuchten Patienten wiesen eine der vorgenannten Präkanzerosen auf. Allein bei 35 (8,7 %) erkrankten Personen wurden schwerstdysplastisch veränderte Kolonpolypen diagnostiziert. Das tubulo-villöse Adenom trat bei 35,3 %, das tubuläre und villöse Adenom bei jeweils 26,5 % der polypösen Erkrankungen auf (Tab. 1).

Tab. 1 Einteilung der maligne entarteten Adenome des Dickdarms bei 35 Patienten

	%	n
tubulo-villöses Adenom	34,3	12
villöses Adenom	25,7	9
tubuläres Adenom	25,7	9
histologisch nicht definiertes Adenom	14,3	5

Auf dem Boden einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn hatten sich bei jeweils zwei (5 %) Patienten, aufgrund einer familiären Polyposis bei einer (2,5 %) Frau Karzinome gebildet (Tab. 2).

Tab. 2 Auf dem Boden von Präkanzerosen entstandene kolorektale Karzinome bei 40 von 403 erkrankten Patienten

	%	n
Adenome	87,5	35
Colitis ulcerosa	5	2
Morbus Crohn	5	2
familiäre Polyposis	2,5	1

4.4 Aufgetretene Früh- und Spätsymptome sowie Komplikationen des kolorektalen Karzinoms

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose der malignen Neoplasien des Kolon und Rektum sind die frühzeitige Diagnosestellung und der baldige Therapiebeginn. Da es keine für die Erkrankung typische Frühsymptomatik gibt, gilt es, den Warnzeichen, wie Auftreten von Stuhlunregelmäßigkeiten, Blutbeimengungen im Stuhl sowie uncharakteristische Schmerzen im Darm und Oberbauch, erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Das Einsetzen von Tenesmen, stetige Gewichtsabnahme, Leistungsknick, Inappetenz sowie die Feststellung einer Anämie und/oder einer tastbaren Resistenz werden in der Regel schon als Spätsymptome gewertet.

271 (67,3 %) der Erkrankten gaben in der Anamnese eine Veränderung des Stuhlverhaltens - z.B. das intermittierende Einsetzen von Diarrhoen gefolgt von Obstipation - an. 188 (46,7 %) Patienten bemerkten Beimengung von Blut im Stuhl, die jedoch 8,2 % von ihnen als Hämorrhoidalblutung fehldeuteten. Ferner berichteten nahezu die Hälfte (45,7 %) der Karzinomträger über einen unerklärlichen, meist stetigen Gewichtsverlust. Eine tastbare Resistenz ließ sich in 38,2 % und eine Anämie in 29 % der Fälle nachweisen (Tab. 3).

Von den 403 Patienten waren lediglich 44 (10,9 %) aufgrund einer Krebsvorsorgeuntersuchung zur stationären Behandlung überwiesen worden. Bei 64 (15,9 %) der Erkrankten dagegen hatte das Karzinom bereits zu Komplikationen geführt, so

daß diese Patienten unter dem Bild des "akuten Abdomens" in die chirurgische Universitätsklinik eingeliefert werden mußten. Dabei ergab sich bei 43 (67,2 %) Kranken eine Ileussymptomatik, bei 15 (23,4 %) eine Perforation und bei 6 (9,4 %) Karzinomträgern eine Darmblutung.

Tab. 4 Komplikationen des kolorektalen Karzinoms bei 64 Patienten

	%	n
Ileus	67,2	43
Perforation	23,4	15
Blutung	9,4	6

Somit stellte der Ileus die häufigste Komplikation des Karzinoms dar. Er betraf vor allem die malignen Tumoren des Colon descendens und transversum sowie die Flexura lienalis und hepaticae. Hingegen traten die Darmblutungen nahezu ausnahmslos beim Rektumkarzinom (7,8 %) auf (Tab. 3).

Tab. 3 Prozentuale Übersicht über Symptome und Komplikationen bei 403 an einem kolorektalen Karzinom erkrankten Patienten

	Anus	Rektum	Rekto-sigmoid	Colon sigmoi-deum	Colon des-cendens	Flexura lienalis	Colon trans-versum	Flexura hepatica	Colon ascen-dens	Coecum	Appen-dix	insge-samt
	n = 8	n = 150	n = 32	n = 103	n = 15	n = 11	n = 18	n = 17	n = 17	n = 28	n = 4	n = 403
Stuhlunregel-mäßigkeiten	75	70,7	100	68	73,3	72,7	38,9	5,9	70,6	32,1		67,3
Blut im Stuhl	12,5	62,7	68,8	51,5	26,7	18,2	22,2	11,8	23,5	7,1		46,7
uncharakteri-stische Schmer-zen im Darm und Oberbauch	12,5	12,7	3,1	29,1	13,3		27,8	17,7	35,3	32,1	25	19,1
Anämie	12,5	18	18,8	31,1	40	18,2	22,2	76,5	52,9	53,6	50	29
Tenesmen		5,3	18,8	11,7	40	45,5	27,8	29,4	23,5	10,7		13,4
Gewichts-abnahme	37,5	46	28	47,6	40	45,5	38,9	70,6	70,6	42,9		45,7
Leistungsknick		5,3	9,4	3,9		18,2		29,4	5,9	17,9		7
Inappetenz		13,3	9,4	21,4	26,7	27,3	22,2	41,2	29,4	25		18,6
tastbare Resistenz	75	59,3	15,6	14,6	13,3	18,2	44,4	29,4	47,1	46,4	25	38,2
Subileus		0,7	6,3		6,7							1
Ileus		2	6,3	15,5	20	27,3	27,8	29,4	11,8			9,7
Blutung		3,3		1								1,5
Perforation		2		3			5,6	11,8	5,9	10,7	50	3,7

4.5 Zeitdauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und der stationären Behandlung

Für die Prognose des kolorektalen Karzinoms ist das schnelle Einsetzen der Therapie bei Erkennung der Warnzeichen von entscheidender Wichtigkeit. Idealerweise sollte der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Auftreten von ersten Symptomen unter einem Monat liegen (73).

Von den 403 in der chirurgischen Universitätsklinik behandelten Patienten konnten 345 (85,6 %) Personen Angaben über das Einsetzen ihrer Beschwerden machen; nur 38 (11 %) von ihnen wurden innerhalb der ersten vier Wochen nach Symptombeginn in die chirurgische Abteilung eingeliefert.

177 (51,3 %) der Erkrankten begaben sich innerhalb von sechs Monaten in die stationäre Behandlung. Nahezu 12 Monate ließen 61 (17,7 %) und mehr als ein Jahr 69 (20 %) Patienten verstreichen, bevor sie chirurgisch behandelt wurden (Abb. 3). Als Ausnahme anzusehen ist, daß sich 6 (1,7 %) Kranke erst nach 6 bis 16 Jahren nach Symptombeginn in klinische Diagnostik begaben, ohne sich jedoch einer chirurgischen Therapie zu unterziehen.

Der Behandlungsbeginn des Kolonkarzinoms erfolgte in Abhängigkeit vom Tumorsitz nach durchschnittlich 2,6 bis 16 Monaten seit Einsetzen erster Beschwerden (Tab. 4).

Tab. 4 Durchschnittlich vergangene Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms

Lokalisation	durchschnittliche Diagnoseverzögerung
Analbereich	3,6 Monate
Rektum	7,8 Monate
Rektosigmoid	6,2 Monate
Colon sigmoideus	12,3 Monate
Colon descendens	16,0 Monate
Flexura lienalis	5,3 Monate
Colon transversum	5,1 Monate
Flexura hepatica	11,6 Monate
Colon ascendens	11,2 Monate
Coecum	10,7 Monate
Appendix	2,6 Monate

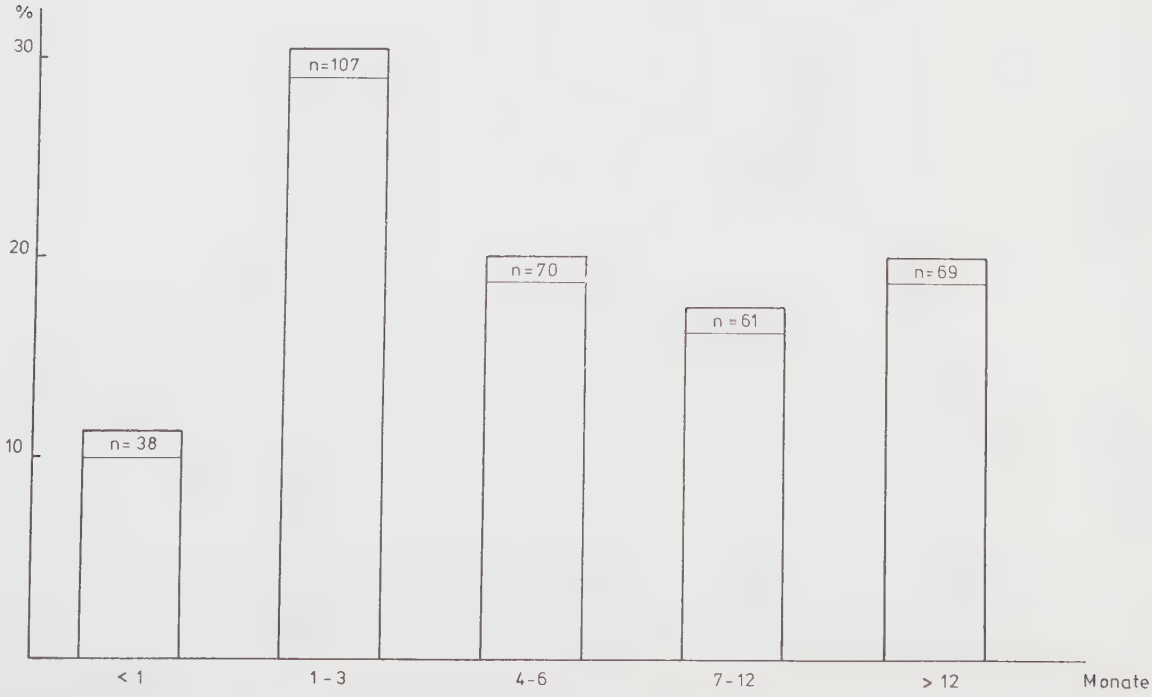
Die Diagnoseverzögerung beim kolorektalen Karzinom betrug sowohl im niedrigeren als auch im höheren Tumorstadium - gemäß der Einteilung nach dem TNM-Schema - zwischen 7 und 10,9 Monate (Tab. 5). Insgesamt konnte ermittelt werden, daß die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Einsetzen der Behandlung des kolorektalen Karzinoms bei 9,2 Monaten lag.

Tab. 5 Durchschnittliche monatliche Diagnoseverzögerung in Abhängigkeit zur Tumorklassifizierung nach dem TNM-Schema

Diagnose-verzögerung / Lokalisation	$T_{o-2}N_oM_o$	$T_3N_oM_o$	$T_4N_oM_o$	$T_{1-4}N_{1-3}M_o$	$T_{1-4}N_oM_1$	$T_{1-4}N_{1-3}M_1$
Analbereich		3,0	0,5	3,0	9,0	3,5
Rektum	8,8	5,7	2,5	6,5	7,0	10,2
Rektosigmoid	4,1	5,5		12,0	2,5	4,3
Colon sigmoideus	18,5	14,3	7,4	12,1	12,1	9,5
Colon descendens	36,0	36,0		6,0	6,8	10,0
Flexura lienalis	3,0	1,5		2,6		10,0
Colon transversum	0,7	8,2	0,1	2,1	2,0	11,1
Flexura hepatica	19,0	7,0	6,0	18,3	20,3	3,5
Colon ascendens	2,0	7,1	24,0	13,0	19,5	11,3
Coecum	9,6	3,0	19,5	11,2	30,0	3,1
Appendix						2,6
	10,9	8,1	7,0	8,7	10,3	8,8

Abb. 3

Zeitdauer zwischen ersten Symptomen und stationärer Behandlung



4.6 Die am häufigsten durchgeführten chirurgischen Maßnahmen beim kolorektalen Karzinom

Alle 8 an einem Analkarzinom erkrankten Patienten (2 %) unterzogen sich einer abdominoperinealen Rektumamputation (Abb. 4 a).

Bei 67 (16,6 %) der von einem malignen Rektumtumor befallenen Personen wurde dieses Therapieverfahren ebenfalls durchgeführt. Die tiefe anteriore Resektion (Abb. 4 b) setzte man bei 30 (7,5 %) Karzinomträgern im Rektumbereich als chirurgische Maßnahme ein. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes und des hohen Alters von 11 Kranken (2,7 %) führte man eine kryochirurgische Tumorverkleinerung aus. Rektumpolypen vom Dysplasiegrad III ließen sich bei 9 (2,2 %) Patienten mit Hilfe der Polypektomie entfernen (Tab. 6).

Tab. 6 Die am häufigsten angewandten chirurgischen Maßnahmen beim Rektumkarzinom (n = 150)

	%	n
abdominoperineale Rektumamputation	44,7	67
tiefe anteriore Resektion	20,0	30
kryochirurgische Tumorverkleinerung	7,3	11
Polypektomie	6,0	9

Beim Karzinom des Rektosigmoids konnte an 21 Patienten (5,2 %) die anteriore Resektion als Behandlungsverfahren eingesetzt werden. Einer abdominoperinealen Rektumamputation mußten sich 3 (0,7 %), einer Operation nach Hartmann 2 (0,5 %) Personen unterziehen (Tab. 7).

Tab. 7 Die am meisten durchgeführten operativen Maßnahmen beim malignen Tumor des Rektosigmoids (n = 32)

	%	n
tiefe anteriore Resektion	65,6	21
abdominoperineale Rektum-exstirpation	9,4	3
Operation nach Hartmann	6,3	2

In 51 (12,7 %) Erkrankungsfällen wurde als Operationsmaßnahme bei der bösartigen Entartung des Sigmas die Sigmaresektion (Abb. 4 c) und tiefe anteriore Resektion gewählt. Eine linksseitige Hemikolektomie (Abb. 4 d) mußte bei 14 (3,5 %) durchgeführt werden. 10 (2,5 %) Patienten unterzogen sich einer tiefen anterioren Resektion. Bei 2 (0,5 %) Krebskranken hatte nach langjähriger Colitis ulcerosa eine maligne Entartung des Colon sigmoideus stattgefunden. In beiden Fällen wurde eine Proktokolektomie durchgeführt (Tab. 8).

Tab. 8 Chirurgische Maßnahmen, die am häufigsten beim Sigmakarzinom ausgeführt wurden (n = 103)

	%	n
Sigmaresektion und tiefe anteriore Resektion	49,5	51
linksseitige Hemikolektomie	13,6	14
tiefe anteriore Resektion	9,7	10
Proktokolektomie	1,9	2

Eine linksseitige Hemikolektomie wurde bei 8 (2 %) an einem Karzinom des Colon descendens und bei 7 (1,7 %) an einem Tumor der Flexura lienalis leidenden Personen als Operationsmethode vorgenommen. Eine großzügige Resektion der Übergangszone zwischen Sigma und Colon descendens wurde bei 3 (0,7 %) Kranken ausgeführt. Bei 1 (0,3 %) Patientin war man gezwungen, eine Kolektomie unter Anlegen eines Ileostomas durchzuführen. In diesem Fall lag neben einer bösartigen Entartung der Flexura lienalis ein multilokulärer Karzinombefall mit Beteiligung des Rektum, Colon sigmoideus und transversum sowie des Coecum vor.

Jeweils 7 (1,7 %) an einem Karzinom des Colon transversum erkrankte Personen unterzogen sich einer Transversumresektion (Abb. 4 e) oder einer rechtsseitigen Hemikolektomie (Abb. 4 f). Eine linksseitige Hemikolektomie wurde bei 2 (0,5 %) Patienten als Operationsverfahren gewählt. Aufgrund einer familiären Polyposis, die zu einer malignen Entartung des Colon transversum geführt hatte, mußte eine Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma vorgenommen werden. Ein tumorbedingter Ileus (0,3 %) zwang zur Vorlagerungsresektion nach Mikulicz, ein Karzinomdurchbruch (0,3 %) mit nachfolgender Peritonitis zur Ausleitung des perforierten Coecums. Bei 1 (0,3 %) Patientin ließ sich wegen der ausgedehnten Metastasierung nur eine palliative Tumorteilresektion durchführen (Tab. 9).

Tab. 9 Operative Therapie beim Karzinom des Colon transversum (n = 18)

	%	n
rechtsseitige Hemikolektomie	33,3	6
Transversumresektion	33,3	6
linksseitige Hemikolektomie	11,0	2
Proktokolektomie	5,6	1
Vorlagerungsresektion nach Mikulicz	5,6	1
Tumorteilresektion	5,6	1
Ausleitung des perforierten Coecums	5,6	1

Eine rechtsseitige Hemikolektomie erfolgte bei maligner Entartung im Bereich des rechten Kolonabschnittes in 48 (11,9 %) Erkrankungsfällen. Als einzige Behandlungsmöglichkeit bot sich wegen des ausgedehnten Tumorbefalls bei 7 Patienten (1,7 %) allein eine palliative Ileotransversostomie an. Bei 1 (0,3 %) Patientin hatte ein jahrelang bestehender Morbus Crohn zur malignen Entartung im Bereich des Colon ascendens geführt; aus diesem Grund mußte sie sich einer Proktokolektomie unterziehen (Tab. 10).

Tab. 10 Die am häufigsten angewandten chirurgischen Maßnahmen bei im rechten Kolon lokalisierten Karzinomen

	Flexura hepatica (n = 17)		Colon ascendens (n = 17)		Coecum (n=28)		Appendix (n = 4)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
rechtsseitige Hemikolektomie	76,5	13	64,7	11	78,6	22	50	2
palliative Ileotransversostomie	11,8	2	17,7	3	7,1	2		
Coecalfistel	11,8	2						
Proktokolektomie			5,9	1				
ileozökale Resektion					3,6	1		
Coecalteilresektion							25	1
Appendektomie							25	1

In 39 (9,7 %) Erkrankungsfällen diagnostizierte man bei einer Probelapratomie einen ausgedehnten Tumorbefall des kolorektalen Karzinoms, so daß sich nur noch eine palliative Kolostomie durchführen ließ. Bei 4 (1 %) weiteren Patienten kam aufgrund der Inkurabilität des Karzinoms jede Therapie zu spät. 5 (1,2 %) an einem kolorektalen Karzinom erkrankte Personen lehnten jede chirurgische Behandlung ab.

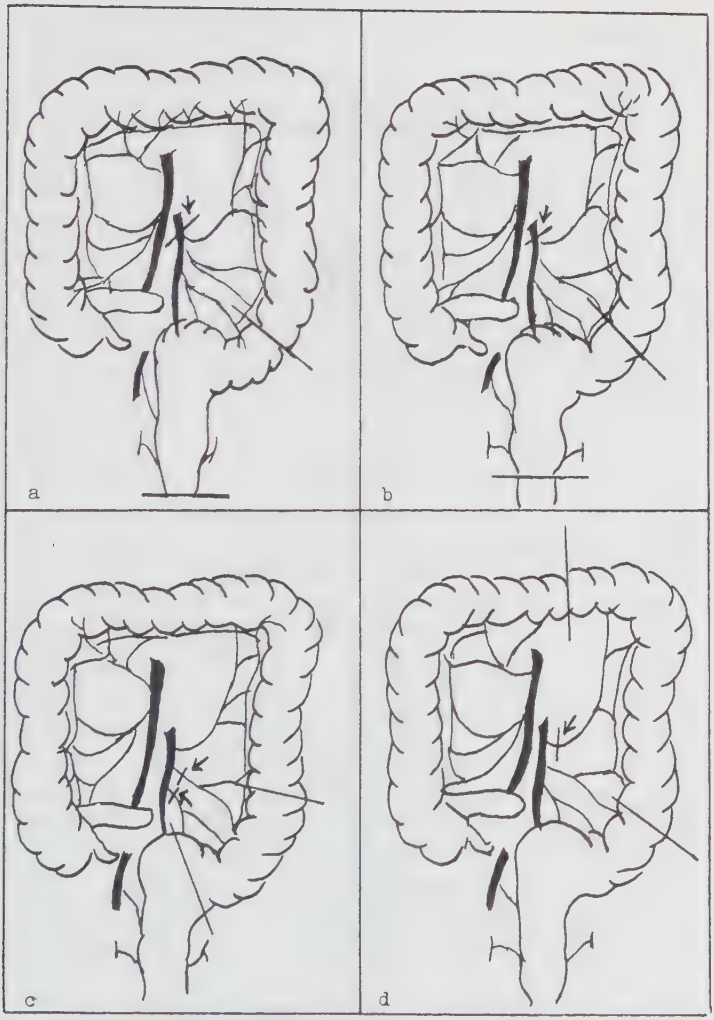


Abb. 4 a – d . Resektionsverfahren bei Kolon - und Rektumtumoren unterschiedlicher Lokalisation.

(a) Rektumexstirpation
(b) tiefe anteriore Resektion
(c) Sigmaresektion
(d) linksseitige Hemikolektomie

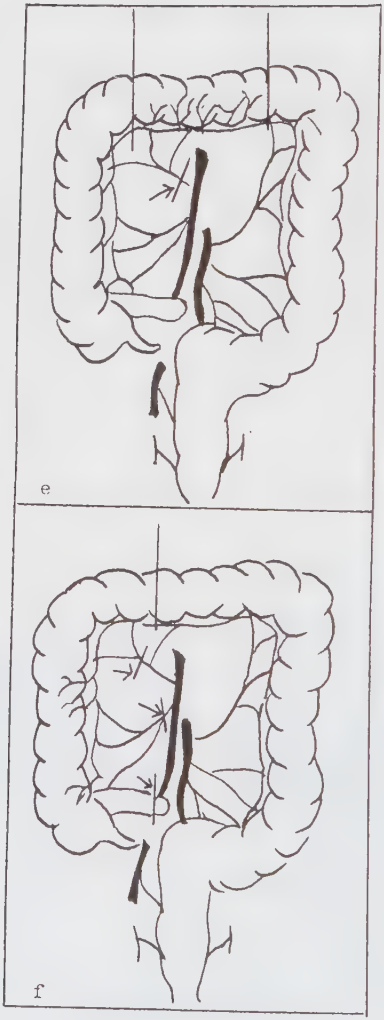


Abb. 4 e - f . Resektionsverfahren bei Kolon - und Rektumtumoren unterschiedlicher Lokalisation.

(e) Transversumresektion
(f) rechtsseitige Hemikolektomie

4.7 CEA-Werte in Bezug auf die Tumorklassifizierung nach dem TNM-Schema

4.7.1 Höhe des prä- und postoperativ bestimmten CEA

Die CEA-Titer wurden bei 307 (76,2 %) von 403 kolorektalen Karzinomen bestimmt.

Gemäß der Einteilung nach dem TNM-Schema fielen 85 Fälle (27,7 %) in die Gruppe $T_{0-2}N_0M_0$, 69 (22,5 %) in die Gruppe $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ und 67 (21,8 %) zählte man zum Stadium $T_{1-4}N_{1-3}M_0$. Weiterhin wurden 38 (12,4 %) der 307 Tumoren zum Stadium $T_3N_0M_0$, 30 (9,8 %) zu $T_{1-4}N_0M_1$ und 18 (5,8 %) zum Stadium $T_4N_0M_0$ gerechnet.

150 (48,9 %) CEA-Werte erreichten unabhängig zur TNM-Klassifikation einen Anstieg nicht über 2,5 ng/ml. Bei 66 Patienten (21,5 %) dieses Kollektivs, bei denen entweder Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen nachgewiesen wurden, fand sich der Titer ebenfalls im Normbereich. Bei 86 Kranken (28 %) lagen die CEA-Werte zwischen 2,5 - 10 ng/ml. Zu nahezu gleichen Teilen waren Karzinome der Gruppen $T_{0-2}N_0M_0$, $T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$, $T_4N_0M_0$ (total = 45 (14,7 %)) als auch der Stadien $T_{1-4}N_{1-3}M_0$, $T_{1-4}N_0M_1$, $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ (total = 41 (13,4 %)) betroffen. Das CEA von 71 Erkrankten (23,1 %) erreichte deutlich erhöhte Werte von über 10 ng/ml. Bei 15 Karzinomträgern (4,9 %) dieser Gruppe wurde ein Anstieg von mehr als 100 ng/ml gemessen. Bei 12 Personen (3,9 %) mit Titern, die sich in Bereichen von 10 - 100 ng/ml bewegten, wurde klinisch keine Metastasierung gefunden; ihre Tumoren zählten zum Stadium $T_{0-4}N_0M_0$ (Tab. 12, Abb. 51,b).

Tab. 12 Präoperative CEA-Werte

TNM \ CEA ng/ml	total	bis 2,5	>2,5-5	>5-10	>10-20	>20-100	>100
$T_{0-2}N_0M_0$	85	52	14	13	3	2	1
$T_3N_0M_0$	38	23	9	2	3	1	
$T_4N_0M_0$	18	9	5	2	1	1	
$T_{1-4}N_{1-3}M_0$	67	33	10	8	7	8	1
$T_{1-4}N_0M_1$	30	11	2	4	3	5	5
$T_{1-4}N_{1-3}M_1$	69	22	11	6	7	15	8
	307	150	51	35	24	32	15

Von den 307 erfaßten Fällen wurden bei 53 Kranken der Gruppen $T_{0-2}N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ sowie bei 63 Patienten (54,3 %) im Stadium $T_{1-4}N_1M_0$ - $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ der CEA-Titer durchschnittlich 3 Wochen nach der Operation bestimmt (gesamt 116 = 100 %).

Ein Normalbefund bis 2,5 ng/ml ließ sich bei 59 Personen (50,9 %) ermitteln; hierbei war in 29 Fällen (25 %) eine Metastasierung diagnostiziert worden. CEA-Werte von 2,5 - 10 ng/ml konnten bei 19 Patienten (16,4 %) der insgesamt 35 (30,2 %) aufweisenden Karzinomträgern abgelesen werden. Der Tumor hatte in diesen Fällen zu keinerlei Metastasen geführt.

Bei 22 Kranken (19 %) fand sich ein CEA, das einen Anstieg von >10 - >100 ng/ml erreichte. Hierbei zeigte sich, daß 4 Patienten (3,4 %) weder Lymphknoten noch Fernmetastasen aufwiesen (Tab. 14, Abb. 5 c, d).

Tab. 13 Postoperative CEA-Werte

TNM \ CEA ng/ml	total	bis 2,5	>2,5-5	>5-10	>10-20	>20-100	>100
$T_{0-2}N_0M_0$	32	19	6	4	2		1
$T_3 N_0 M_0$	16	8	6	2			
$T_4 N_0 M_0$	5	3	1		1		
$T_{1-4}N_{1-3}M_0$	30	13	4	5	4	3	1
$T_{1-4}N_0 M_1$	10	5	2	1	1	1	
$T_{1-4}N_{1-3}M_1$	23	11	2	2	4	2	2
	116	59	21	14	12	6	4

TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA IN BEZIEHUNG ZU PRAEOPERATIVEN CEA- WERTEN

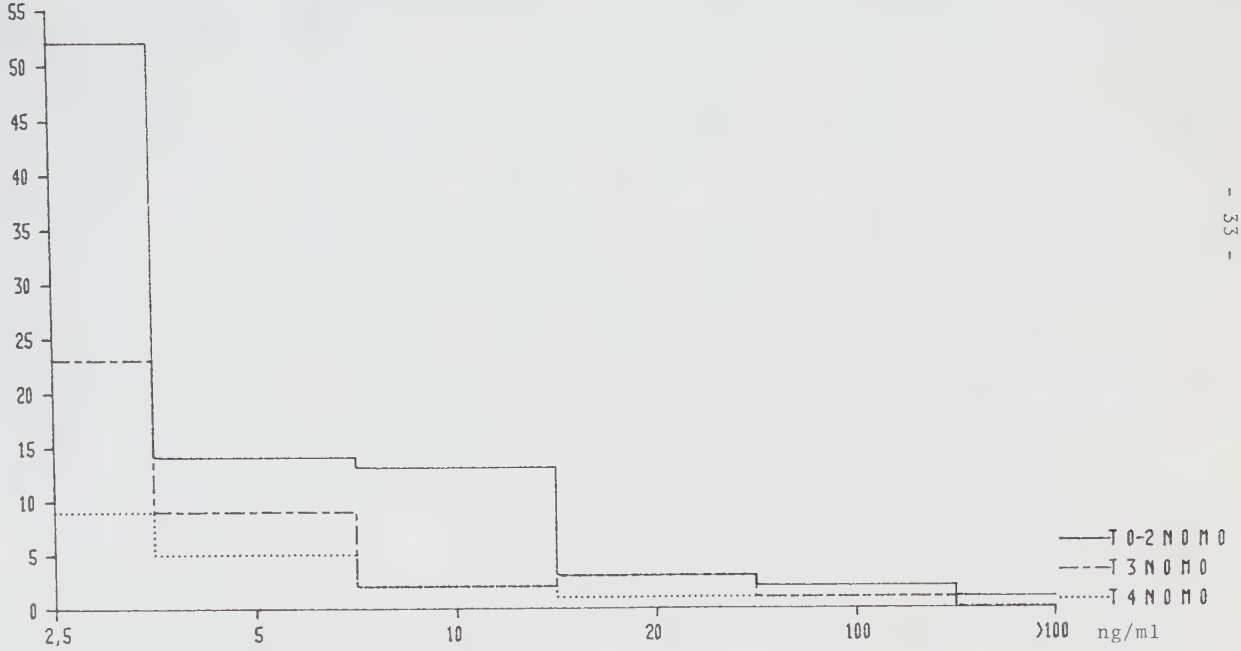
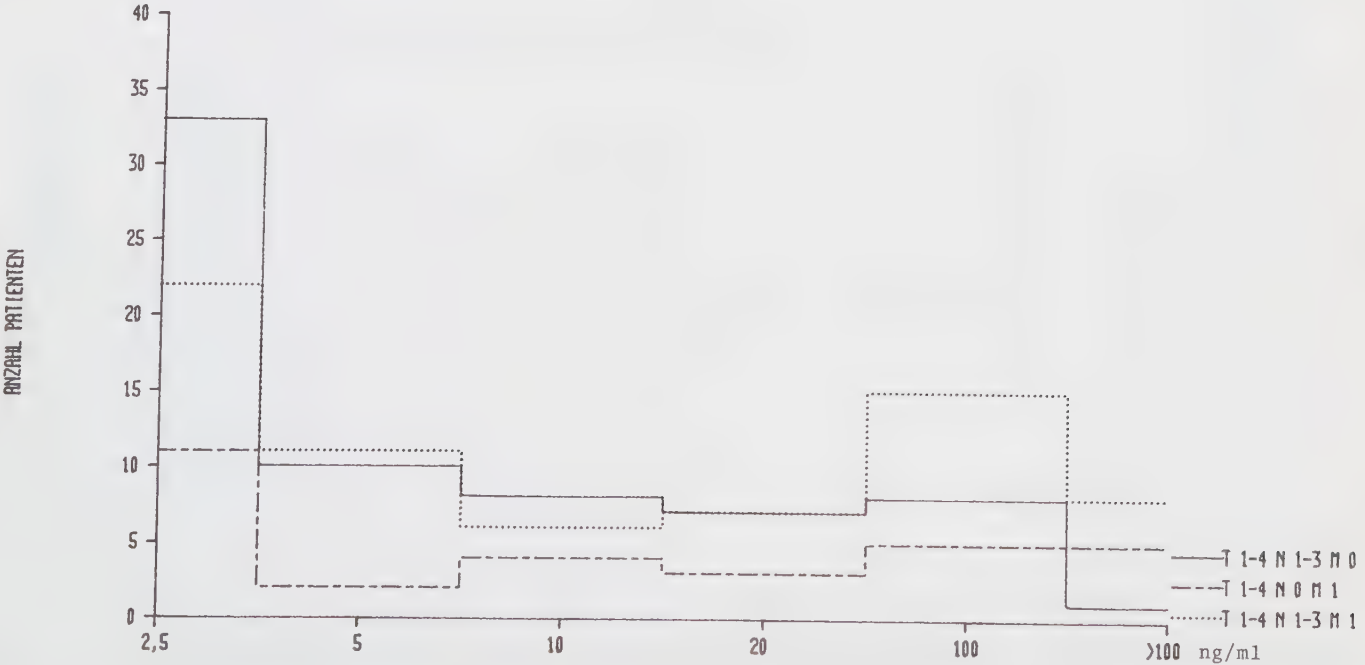


Abb. 5 a

TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA IN BEZIEHUNG ZU PRAEOPERATIVEN CEA- WERTEN



TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA IN BEZIEHUNG ZU POSTOPERATIVEN CEA- WERTEN

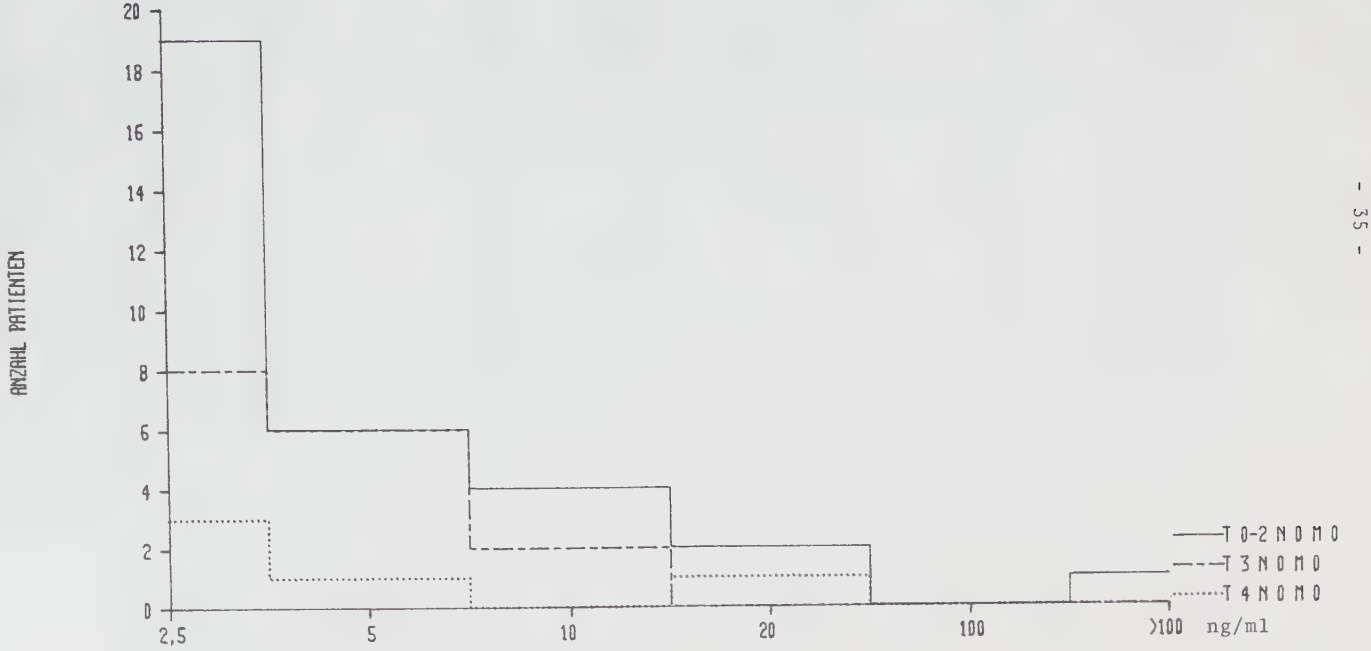
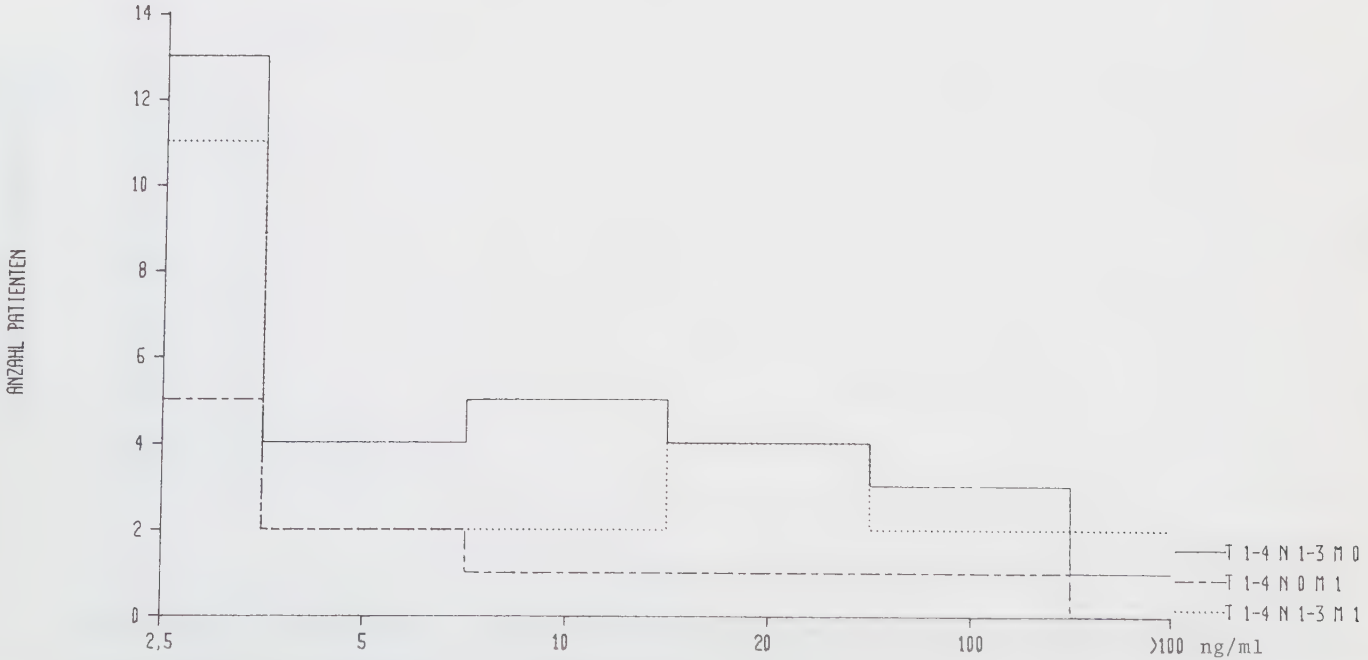


Abb. 5 c

TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA IN BEZIEHUNG ZU POSTOPERATIVEN CEA- WERTEN



4.7.2 Verhalten von prä- und postoperativem CEA

Eine Veränderung der postoperativen CEA - Titer im Vergleich zum präoperativen ließ sich bei 106 kolorektalen Karzinompatienten beobachten.

$T_{0-2}N_0M_0$

Im Stadium $T_{0-2}N_0M_0$ waren 32 Tumoren (30,2 %) diagnostiziert worden.

Im einzelnen verteilten sich die CEA - Werte wie folgt:

Ein postoperativ unverändertes CEA lag bei 19 Patienten (17,9 %) im Normalbereich und bei zwei Erkrankten (1,9 %) bei ➤ 2,5 - 5 ng/ml; bei einem Karzinomträger (0,9 %) maß man sowohl prä- als auch postoperativ ein CEA von mehr als 100 ng/ml. Das CEA von insgesamt sechs Personen (5,7 %), die vor dem Eingriff Werte zwischen ➤ 2,5 - 10 ng/ml aufgewiesen hatten, fiel unter 2,5 ng/ml. In drei Fällen (2,8 %), die präoperativ ein CEA von ➤ 5 - 20 ng/ml aufwiesen, ging der CEA - Titer auf ➤ 2,5 - 5 ng/ml zurück.

Bei einem Patienten (0,9 %) stieg der CEA - Titer postoperativ von ➤ 2,5 - 5 ng/ml auf mehr als 5 ng/ml an (Tab. 14, Abb. 6 a).

Tab. 14 Vergleich zwischen 32 prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_{0-2}N_0M_0$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
<2,5	<2,5	19
>2,5 - 5	<2,5	3
>5 - 10	<2,5	3
>2,5 - 5	>2,5 - 5	2
>5 - 10	>2,5 - 5	1
>10 - 20	>2,5 - 5	2
>2,5 - 5	>5 - 10	1
>100	>100	1

$T_3N_0M_0$

Zum Stadium $T_3N_0M_0$ gehörten 14 (13,2 %) der 106 kolorektalen Karzinome.

Bei 6 (5,7 %) Karzinomträgern blieben die CEA - Werte sowohl vor, als auch nach der operativen Therapie unter 2,5 ng/ml. Bei fünf Patienten (4,7 %) sank das CEA von ≥ 2,5 - 10 ng/ml auf Normalwerte ab. In drei Erkrankungsfällen (2,8 %) veränderte er sich weder prä- noch postoperativ; die CEA - Werte dieser Patienten blieben bei ≥ 2,5 - 5 ng/ml (Tab. 15, Abb. 6 b).

Tab. 15 Vergleich zwischen 14 prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_3N_0M_0$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
<2,5	<2,5	6
>2,5 - 5	<2,5	3
>5 - 10	<2,5	2
>2,5 - 5	>2,5 - 5	3

$T_4N_0M_0$

Nur insgesamt vier der kolorektalen Tumoren (3,8 %) konnten dem $T_4N_0M_0$ Stadium zugeordnet werden. Postoperativ fand sich bei diesen ein CEA - Wert von weniger als > 2,5 ng/ml, gleichgültig ob der Titer vor Therapiebeginn bereits im Normalbereich bei > 2,5 - 5 ng/ml oder bei > 10 - 20 ng/ml gelegen hatte (Tab. 16, Abb. 6 c).

Tab. 16 Vergleich zwischen vier prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_4N_0M_0$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
<2,5	<2,5	2
>2,5 - 5	<2,5	1
>10 - 20	<2,5	1

$T_{1-4}N_{1-3}M_0$

28 (26,4 %) Karzinome gehörten in die Gruppe $T_{1-4}N_{1-3}M_0$. Davon konnte in 16 Fällen (15 %) unabhängig von der Titerhöhe keine postoperative Veränderung im Vergleich zum präoperativen CEA festgestellt werden. Bei 11 Patienten (10,4 %) wurde ein CEA von weniger als 2,5 ng/ml, bei zwei Personen (1,9 %) bei CEA von >2,5 - 5 ng/ml ermittelt. Jeweils ein Karzinomträger (0,9 %) erreichte ein CEA von >5 - 10 ng/ml, >10 - 20 ng/ml oder von >100 ng/ml.

Das CEA von neun Erkankten (8,5 %) sank von Titern zwischen >2,5 - 100 ng/ml auf unter 2,5 ng/ml. Auf >2,5 - 5 ng/ml ging es bei insgesamt zwei Patienten (1,9 %) zurück; präoperativ hatte man ein CEA von >5 - 10 ng/ml bzw. von >20 - 100 ng/ml gemessen. In einem Fall (0,9 %) ließ sich nach einem CEA - Wert von >20 - 100 ng/ml vor Therapiebeginn ein postoperatives CEA von >5 - 10 ng/ml nachweisen (Tab. 17, Abb. 6 d).

Tab. 17 Vergleich zwischen 28 prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_{1-4}N_{1-3}M_0$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
< 2,5	< 2,5	11
> 2,5 - 5	< 2,5	2
> 5 - 10	< 2,5	3
> 10 - 20	< 2,5	3
> 20 - 100	< 2,5	1
> 2,5 - 5	> 2,5 - 5	2
> 5 - 10	> 2,5 - 5	1
> 20 - 100	> 2,5 - 5	1
> 5 - 10	> 5 - 10	1
> 20 - 100	> 5 - 10	1
> 10 - 20	> 10 - 20	1
> 100	> 100	1

$T_{1-4}N_0M_1$

Sieben (6,6 %) kolorektale Karzinome wurden erst erkannt, nachdem sie bereits das Stadium $T_{1-4}N_0M_1$ erreicht hatten. Bei vier Personen dieser Gruppe (3,8 %) befand sich das CEA im Normalbereich; hierbei war es bei zwei Erkrankten nach der Therapie gleichgeblieben und bei jeweils einem Krebskranken von >2,5 - 5 ng/ml oder >5 - 10 ng/ml auf unter 2,5 ng/ml abgesunken. Prä- und postoperativ ließ sich das CEA eines Patienten (0,9 %) gleichbleibend bei >2,5 - 5 ng/ml bestimmen.

Nach der operativen Therapie veränderte sich das CEA ebenfalls eines Kranken (0,9 %) von >20 - 100 ng/ml auf >5 - 10 ng/ml.

In einem Fall (0,9 %) beobachtete man sogar einen CEA - Anstieg von >10 - 20 ng/ml auf >20 ng/ml (Tab. 18, Abb. 6 e).

Tab. 18 Vergleich zwischen sieben prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_{1-4}N_0M_1$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
<2,5	<2,5	2
>2,5 - 5	<2,5	1
>5 - 10	<2,5	1
>2,5 - 5	>2,5 - 5	1
>20 - 100	>5 - 10	1
>10 - 20	>20 - 100	1

$T_{1-4}N_{1-3}M_1$

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hatte der Primärtumor bereits bei 21 Patienten (19,8 %) sowohl zu Lymphknoten- als auch zu Fernmetastasen geführt. Daher mußten diese Karzinome der Klassifikation $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ zugerechnet werden.

In zehn Fällen davon (9,4 %) zeigte das postoperative CEA im Vergleich zum präoperativen keine Veränderung. Hierbei lag der Titer bei acht Karzinomträgern (7,5 %) unter 2,5 ng/ml, bei jeweils einem Kranken (0,9 %) ergab sich ein CEA von >20 - 100 ng/ml bzw. > 100 ng/ml.

Fünf Patienten (4,7 %), die vor der Operation Titer von > 2,5 - 20 ng/ml aufgewiesen hatten, zeigten postoperativ Werte von unter 2,5 ng/ml. Bei zwei Personen (1,9 %) mit einem präoperativen CEA von >5 - 10 ng/ml oder >20 - 100 ng/ml fiel der CEA - Wert nach dem chirurgischen Eingriff auf >2,5 - 5 ng/ml.

Bei einem Erkrankten (0,9 %) sank das CEA von > 100 ng/ml auf einen Wert zwischen >20 - 100 ng/ml. Ein CEA - Anstieg von >10 - 20 ng/ml auf > 20 ng/ml bzw. von <2,5 ng/ml auf <5 ng/ml konnte bei drei Patienten (2,8 %) gemessen werden (Tab. 19, Abb. 6 f).

Tab. 19 Vergleich zwischen 21 prä- und postoperativen CEA - Werten in Beziehung zum Stadium $T_{1-4}N_{1-3}M_1$

CEA ng/ml		Anzahl
präoperativ	postoperativ	
< 2,5	< 2,5	8
> 2,5 - 5	< 2,5	2
> 5 - 10	< 2,5	1
>10 - 20	< 2,5	2
> 5 - 10	> 2,5 - 5	1
>20 - 100	> 2,5 - 5	1
> 20 - 100	> 20 - 100	2
>100	> 20 - 100	1
>100	>100	1
< 2,5	> 2,5 - 5	1
> 10 - 20	> 20 - 100	1

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN

IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 0-2 N 0 M 0)

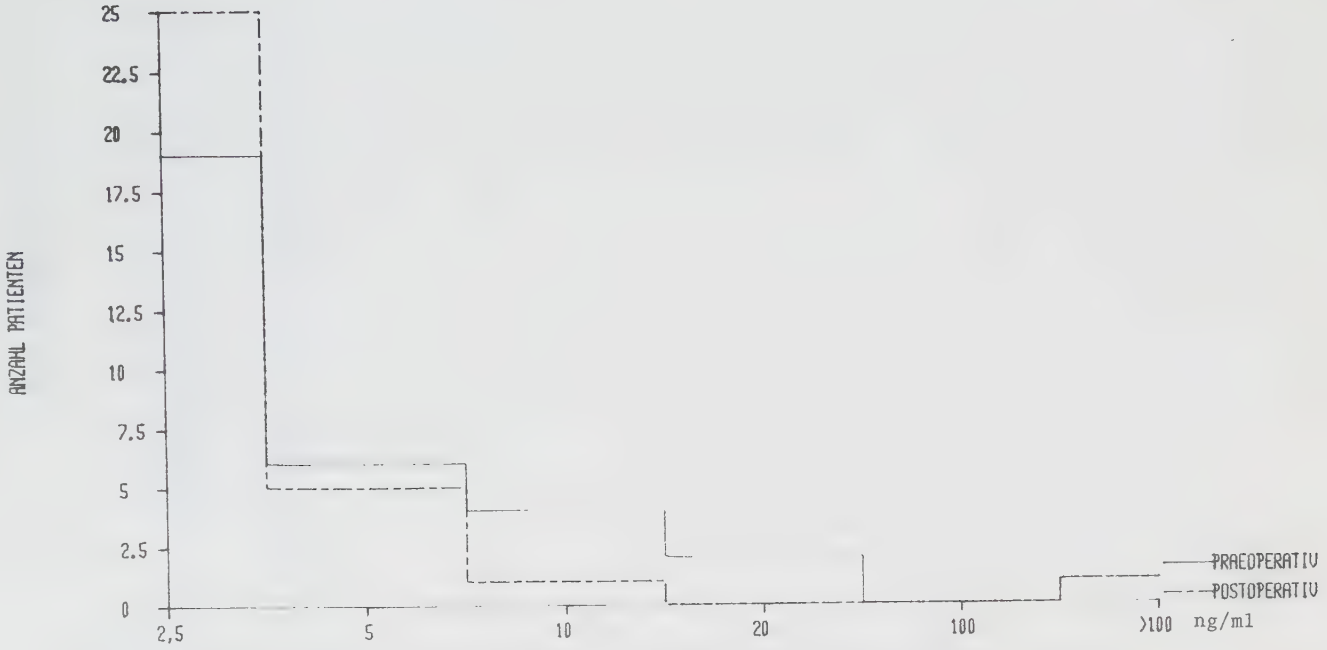


Abb. 6a

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN
IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 3 N 0 M 0)

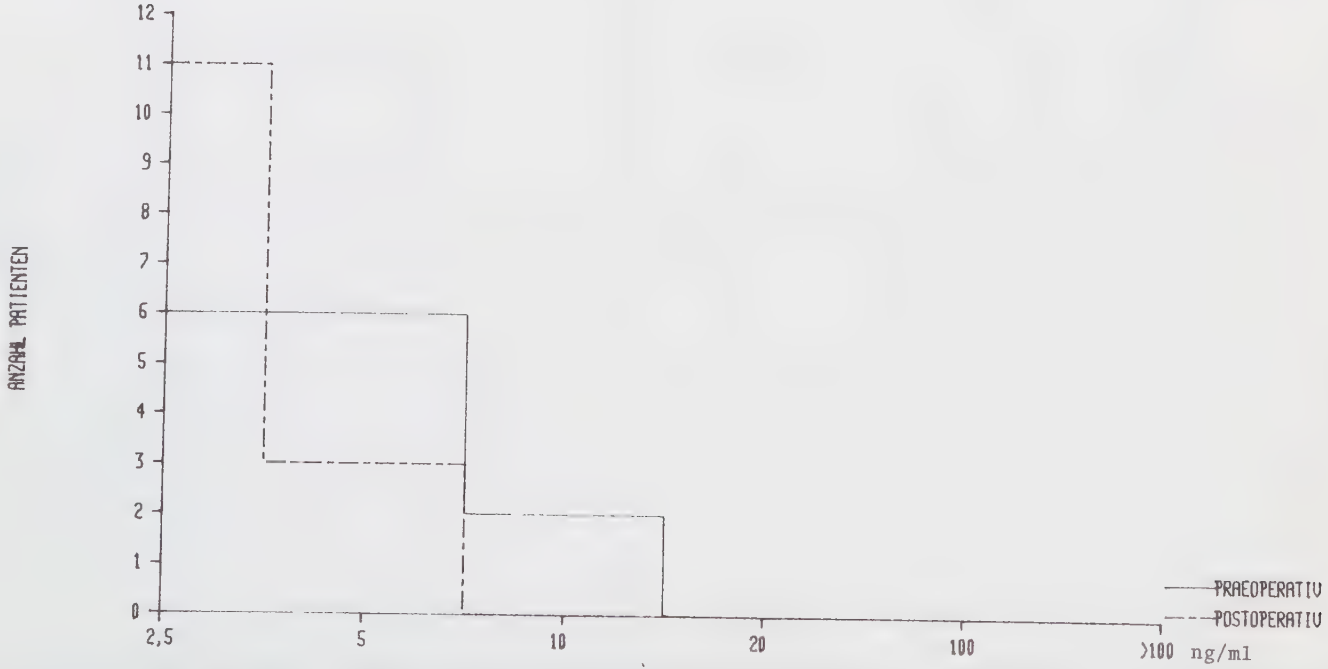


Abb. 6b

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN

IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 4 N 0 M 0)

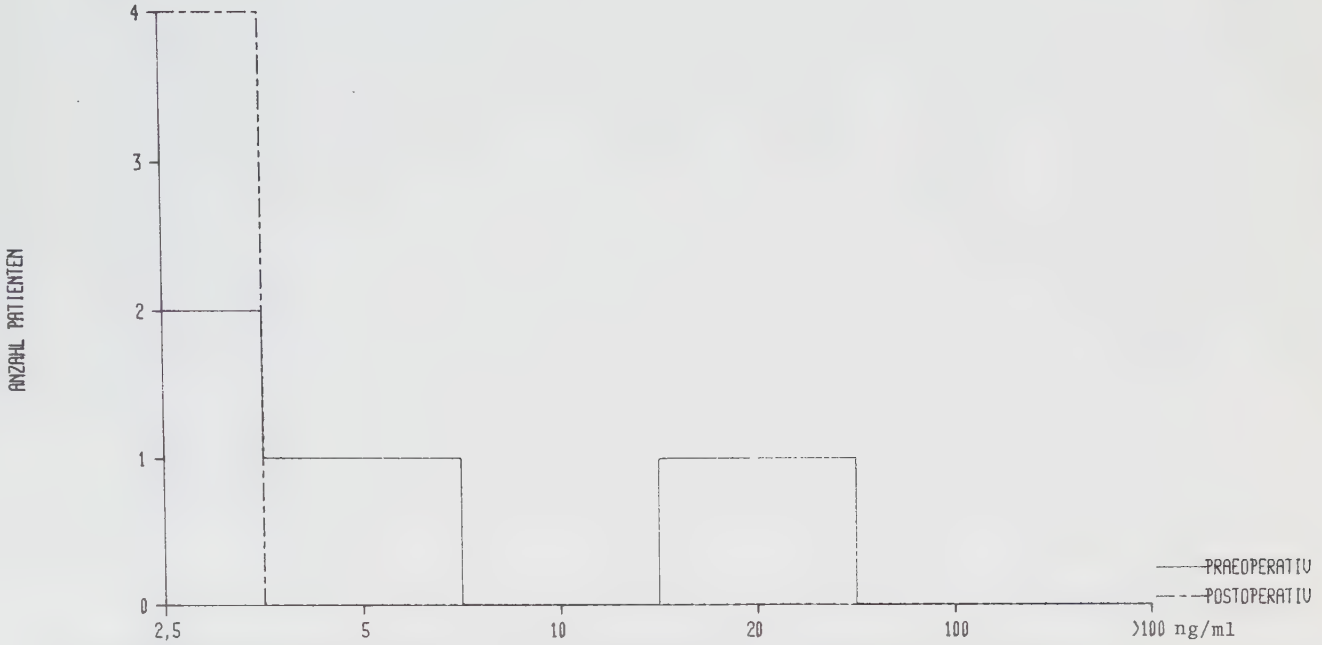


Abb. 6c

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN
IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 1-4 N 1-3 M 0)

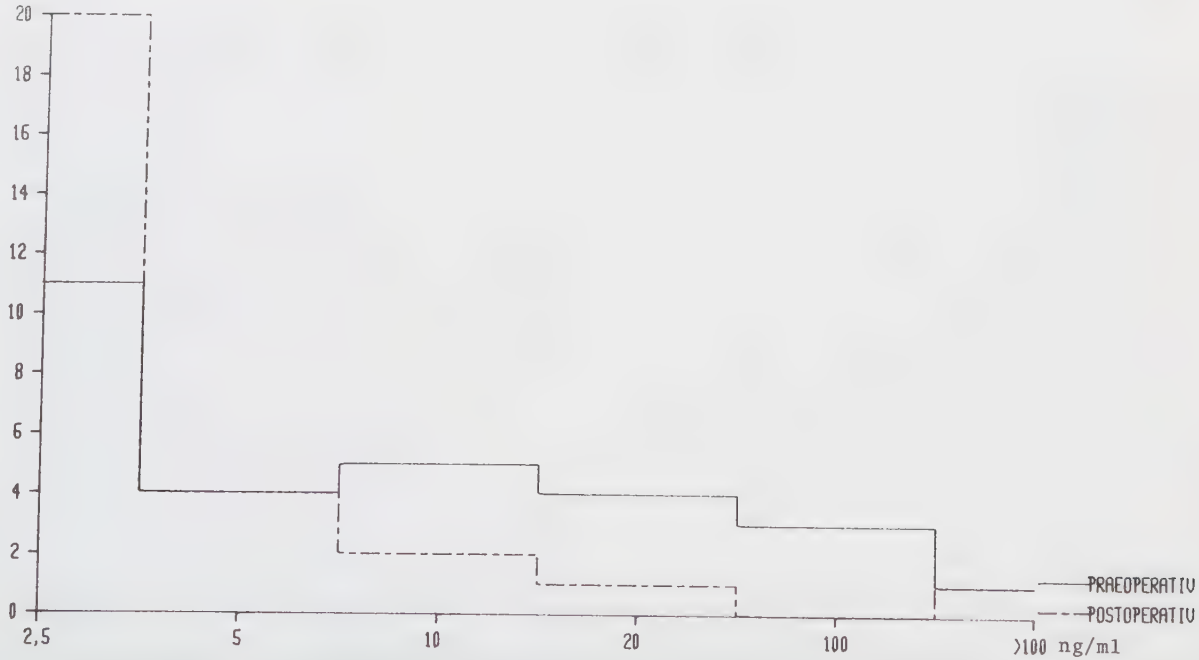


Abb. 6d

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN

IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 1-4 N 0 M 1)

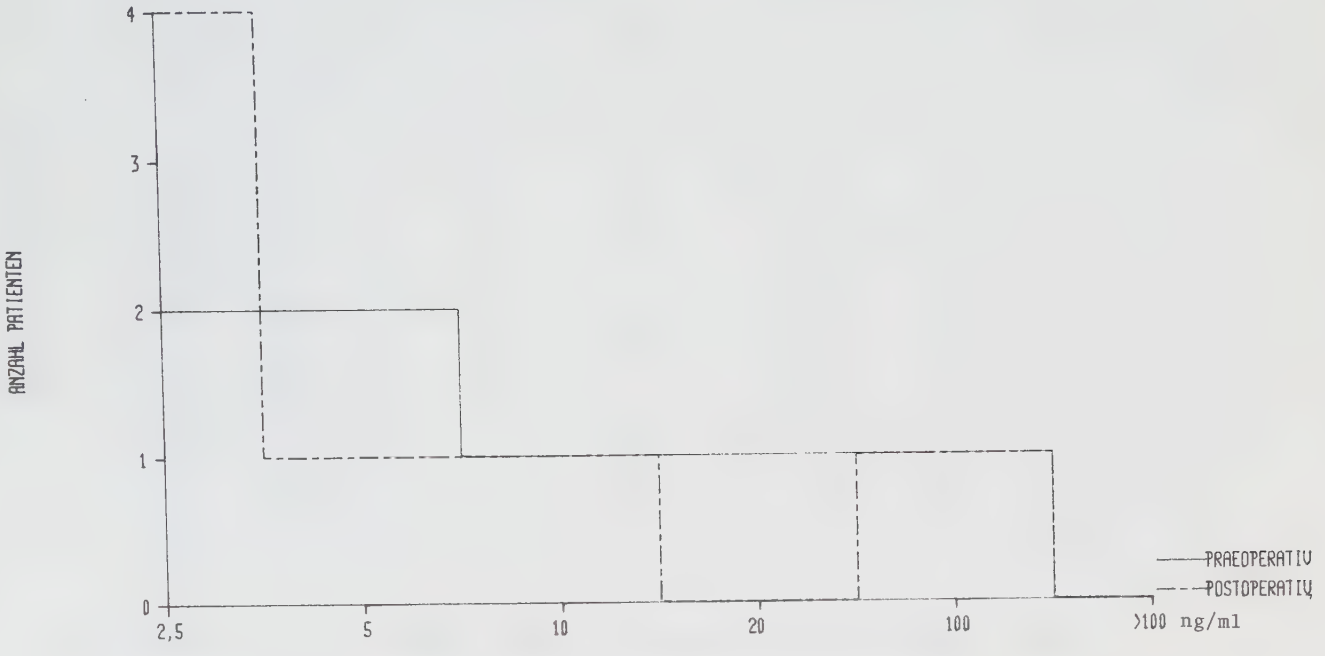


Abb. 6e

VERGLEICH ZWISCHEN PRAEOPERATIVEN UND POSTOPERATIVEN CEA - WERTEN
IN BEZIEHUNG ZUR TUMORKLASSIFIZIERUNG NACH DEM TNM- SCHEMA (T 1-4 N 1-3 M 1)

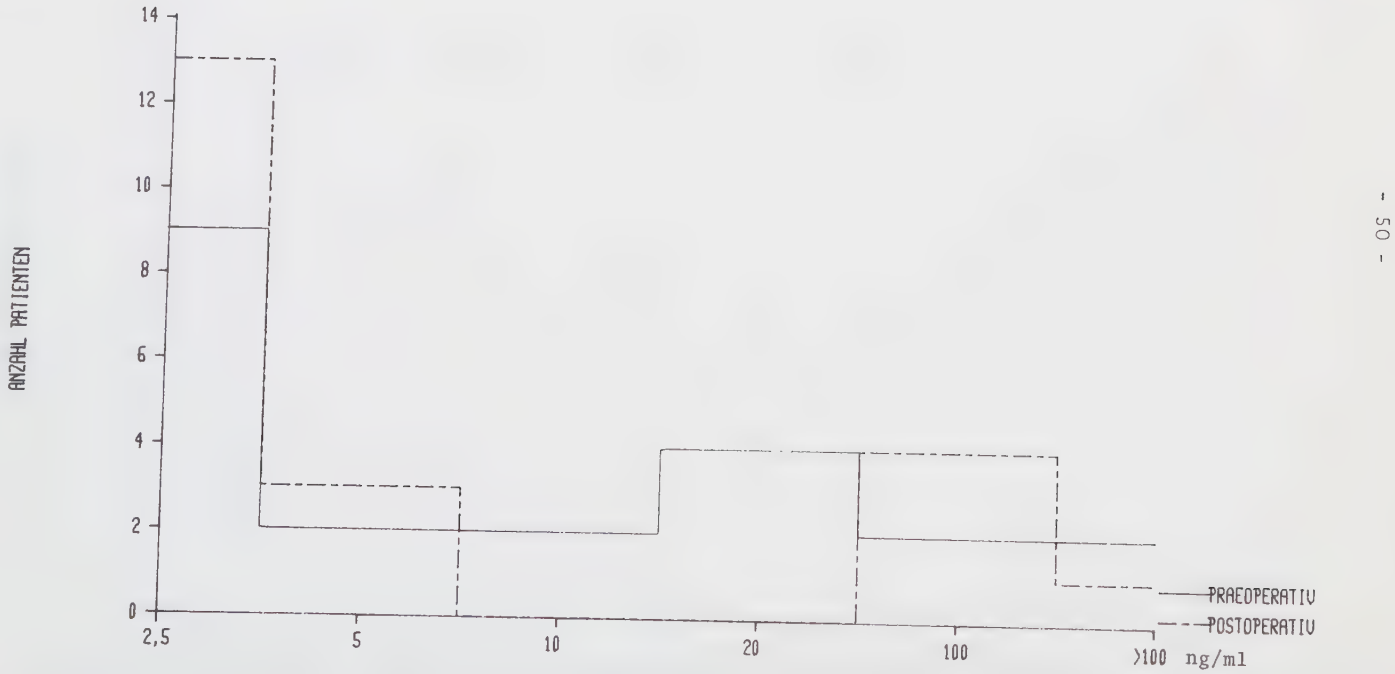


Abb. 6f

4.8 Verlaufsbeobachtung der CEA - Kontrollen

Um eine Rezidiv- und Metastasenentstehung frühzeitig diagnostizieren zu können, wurden die Patienten nach Beendigung der stationären Behandlung in regelmäßigen Abständen von drei Monaten innerhalb des ersten Jahres nach der Operation und später halbjährlich zur Nachsorge mit Bestimmung des CEA einbestellt.

Von den 403 erfaßten kolorektalen Karzinompatienten unterzogen sich jedoch nur 157 (39 %) einer Kontrolluntersuchung.

Drei Monate nach dem stationären Aufenthalt kamen 62 (39,5 %), nach einem halben Jahr 73 (46,5 %), nach neun Monaten 44 (28 %) und nach einem Jahr 51 (32,5 %) der Kranken zur onkologischen Nachsorge (Tab. 20).

Tab. 20 Anzahl der an einer viertel- und halbjährlichen Nachsorgeuntersuchung teilnehmenden Patienten

Monate	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Patienten	62	73	44	51	43	37	22	16	14	11

Nur 14 (13,2 %) der 106 Patienten, bei denen sowohl präals auch postoperativ das CEA gemessen worden war, hielten mindestens drei der festgesetzten Termine innerhalb der ersten 12 Monate ein. Die bösartige Entartung des Kolon und Rektum dieser Personen zählte bei sechs (5,7 %) zur Gruppe $T_{0-2}N_0M_0$ und bei drei (2,8 %) zur Gruppe $T_{1-4}N_{1-3}M_1$. Jeweils zwei (1,9 %) fielen in das Stadium $T_3N_0M_0$ bzw. $T_{1-4}N_{1-3}M_0$; einmal (0,9 %) lag das Stadium $T_{1-4}N_0M_1$ vor.

Im Durchschnitt lag das CEA von sieben Personen (6,6 %) bei der ambulanten Kontrolle ebenso wie der postoperative Wert unter 2,5 ng/ml und bei einem Karzinomträger (0,9 %) ergab sich ein Titer von >2,5 - 5 ng/ml. Ein im Vergleich zum postoperativen CEA mäßiger Anstieg von < 2,5 ng/ml auf >2,5 - 5 ng/ml fand sich bei drei Erkrankten (2,8 %) und von >2,5 - 5 ng/ml auf >20 - 100 ng/ml bei einer Person (0,9 %). Wegen des stetig steigenden CEA dieses Patienten wurden Röntgenuntersuchungen der Lungen durchgeführt; in allen Fällen fand man ausgedehnte Lungenmetastasierungen.

Eine durchschnittliche CEA - Erhöhung von >2,5 - 5 ng/ml auf über 5 - 10 ng/ml ließ sich bei einem Kranken (0,9 %) ermitteln. In einem Fall (0,9 %) sank das CEA im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen von >5 - 10 ng/ml auf >2,5 - 5 ng/ml (Tab. 21).

Tab. 21 Vierteljährliche CEA - Kontrollen im Vergleich zu prä- und postoperativen CEA - Werten (n = 14)

TNM	präoperativ	postoperativ	Monate				Mittelwert der vierteljährlichen Kontrollen
			3	6	9	12	
100	1,4	1,5	1,1	1,3	0,6	1,5	1,1
200	2,4	0,8		1,4	1,0	1,8	1,4
200	2,7	1,4	0,3	0,8	0,9		0,6
200	6,8	1,4	2,1	2,8	1,3	2,2	2,1
300	1,6	2,5	2,3	1,3	1,5		1,7
310	1,1	0,6		0,3	0,6	1,6	0,8
321	1,6	2,4	1,3	2,1	2,1		1,8
401	70,0	7,3	2,4		2,1	4,0	2,8
311	17,5	1,2	0	2,5	1,2	4,3	2,7
100	1,8	2,2	4,0	1,8	2,4		2,7
300	2,5	1,6	2,9	6,4	2,3	4,0	3,9
311	1,4	3,1	2,3	1,9	3,9		2,7
310	7,2	2,7	6,0	7,1	3,3		5,5
200	7,2	3,4	23,0	8,1		42,6	24,7

Neben den 106 in der Krebsnachsorge systematisch erfaßten Patienten ließen sich weitere 99 Personen nur unregelmäßig eingliedern. Von diesen 99 (24,6 %) Personen waren entweder prä-, postoperativ oder lediglich bei den Kontrolluntersuchungen CEA - Werte bestimmt worden.

Vierzehn (14,1 %) dieser Erkrankten suchten mindestens dreimal innerhalb des ersten Jahres nach der Operation die onkologische Sprechstunde auf. Bei sieben Patienten (7 %) lag das Tumorstadium $T_{0-2}N_0M_0$ vor, bei drei (3 %) das Stadium $T_3N_0M_0$ und bei jeweils zwei Kranken (2 %) das Stadium $T_{1-4}N_0M_1$ bzw. $T_{1-4}N_{1-3}M_1$. Die Mittelwerte der CEA - Kontrollen ergaben in zehn Fällen (10,1 %) unveränderte Titer von unter 2,5 ng/ml; bei einem Patienten (1 %) fiel das CEA von > 2,5 ng/ml in den Normalbereich zurück. Bei jeweils einem Kranken (1 %) veränderte sich das CEA im Vergleich zu seiner präoperativen Höhe von > 2,5 - 5 ng/ml nicht bzw. stieg vom Normalwert nur mäßig auf > 2,5 - 5 ng/ml an. Bei einem Patienten (1 %) beobachtete man einen ständigen CEA - Anstieg von > 2,5 - 5 ng/ml auf Werte über > 20 ng/ml und schließlich über 100 ng/ml (Tab. 22). Eine stationäre Aufnahme aufgrund dieser Titer führte zur Diagnose von Lebermetastasen.

Tab. 22 Vierteljährliche CEA - Kontrolle bei Patienten mit alleinigem präoperativen (n = 11), postoperativen (n = 1) oder alleinigem Kontroll - CEA (n = 2)

TNM	präope-rativ	postope-rativ	Monate				Mittelwerte der viertel-jährlichen Kontrollen
			3	6	9	12	
100	2,2			1,7	2,0	1,0	1,6
100	1,0			0,3	0,9	0,1	0,4
200	0,7		2,4	1,0		2,5	2,0
200	2,5		2,2	1,8		3,2	2,4
300	0,7			0,1	1,3	2,1	1,2
300	2,5		2,3		2,7	2,1	2,4
300		0,1	0,1	0,8		1,2	0,7
101	1,8		1,2	0,7	0,6		0,8
301				0,6	0,1	0,1	0,3
311				0,1	1,6	2,0	1,2
200	2,9		2,5	1,7		3,0	2,4
200	4,2		1,4		3,3	4,3	3,0
200	1,1		2,3		4,8	3,2	3,4
311	3,7		7,3	33,0	189,0		79,8

20 (12,7 %) der 157 Patienten, die die Nachsorge wahrnahmen, kamen durchschnittlich in halbjährlichen Abständen zur Untersuchung. Mit Ausnahme von sieben Kranken (4,4 %) unterzogen sie sich mindestens zweimal innerhalb der ersten 12 Monate einer Kontrolle.

In 11 Fällen (7 %) fiel der Tumor in das Stadium $T_{0-2}N_0M_0$ und fünf Kranke (3,2 %) gehörten der $T_3N_0M_0$ - Gruppe an. Drei (1,9 %) wurden dem Stadium $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ und einer (0,6 %) dem Stadium $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ zugeordnet.

Allein bei vier (2,5 %) Erkrankten lag sowohl ein prä-, als auch postoperativer CEA - Wert vor, bei 14 Personen (8,9 %) war er lediglich präoperativ und bei zwei (1,3 %) erstmalig bei der Nachsorge ermittelt worden. Der Mittelwert des während der Kontrolluntersuchungen abgenommenen CEA lag bei 13 Patienten (8,3 %) unabhängig von der TNM - Klassifikation unverändert im Normbereich sowie bei einem Kranken (0,6 %) bei $\geq$ 2,5 - 5 ng/ml.

Im Vergleich zur präoperativen Höhe zeigte der CEA - Titer postoperativ bei zwei Personen (1,3 %) einen Wert unter 2,5 ng/ml an; vor dem chirurgischen Eingriff hatte er Werte von $\geq$ 20 ng/ml bzw. $\geq$ 5 ng/ml. Ein ansteigendes CEA ergab sich bei insgesamt vier Erkrankten (2,5 %), d.h. in 10 % wurde ein CEA von $\geq$ 2,5 ng/ml und in jeweils 5 % ein Titer von $\geq$ 5 ng/ml und $\geq$100 ng/ml gefunden (Tab. 23). In zwei dieser Erkrankungsfälle (1,3 %) wies die stetig zunehmende CEA - Höhe auf eine Lebermetastasierung bzw. auf ein Karzinomrezidiv hin.

Tab. 23 Halbjährliche CEA - Kontrolle bei 20 Patienten

TNM	präope-rativ	postope-rativ	Monate 3	6	9	12	18	24	30	36	42	48	Mittel-wert der halb-jährl. Kontr.
300	33,1					1,5	0,6	1,5	6,4	2,1			2,4
300	6,1	0,9		0,6		0,2	1,8	2,1					1,2
100	2,0	1,8	2,3		1,7		0,7	1,0	1,0				1,3
200	0,2			1,0	2,0		1,6	1,4					1,5
200	0,6				1,0	1,2	1,4						1,2
200	1,3					1,1	0,3	0,3					0,6
200	1,0			0,8		2,3	1,6	2,2	1,6	1,7	2,7	2,4	1,9
200						0,7	0,4	1,2	1,5				1,0
200	1,0	0,6	1,3		1,5		1,8	1,0					1,4
200	2,3	1,3		1,8	3,9		1,7	2,3	0,9	2,5	2,8		2,3
300	2,1			0,9	1,3		1,8						1,3
300	1,8			1,5		1,9		0,9		0,9			1,3
300	1,2					1,4	1,9	1,1	0,2				1,2
310	0,6		0,6		1,0		0,6	1,9					1,0
310								1,8	1,7	2,1	2,9	2,4	2,2
310	4,9			3,0	3,2		3,7						3,3
200	1,8						2,4		3,0	3,4	4,7	3,1	3,3
200	1,0		0,2			0,5	1,8	2,3	5,7		19,4		5,0
411	1,0	0,6		0,2		4,4		15,4					6,7
200	6,8					15,4		135,0	315,0				155,1

13 (8,3 %) der 157 Patienten nahmen innerhalb der ersten zwei Jahre die Kontrolluntersuchungen in unregelmäßigen Abständen wahr. Sie kamen insgesamt höchstens zweimal zur Nachsorgeuntersuchung. Jedoch war allen Erkrankungsfällen gemeinsam, daß die CEA - Werte ansteigende Tendenz aufwiesen; nur bei einem Patienten (0,6 %) blieb der CEA - Wert im Vergleich zum präoperativen Titer unverändert bei >20 - 100 ng/ml (Tab. 24).

Bei zwei Karzinomträgern (1,3 %) war das CEA erstmalig während der Kontrolluntersuchung gemessen worden; eine prä-, als auch postoperative CEA - Bestimmung lag von vier Kranken (2,5 %) vor. Hierbei zeigte sich der Titeranstieg bei zwei Personen (1,3 %) innerhalb der ersten drei Wochen nach dem operativen Eingriff. Fünf (3,2 %) an einem kolorektalen Tumor Erkrankte litten schon zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs an Leber- (1,9 %, n = 3), Lymphknotenmetastasen (0,6 %, n = 1) sowie an einer Lymphangioses carcinomatosa im Bereich des kleinen Beckens (0,6 %, n = 1). Die steigenden CEA - Werte der Kontrolluntersuchung wiesen auf die Ausdehnung der prognostisch ungünstigen, inoperablen Metastasierungen hin. Aufgrund der Diagnostik, die wegen der bei der Nachsorge gefundenen hohen CEA - Werte durchgeführt worden war, ließen sich bei jeweils zwei Kranken (1,3 %) ausgedehnte Leber- bzw. Lungenmetastasen, bei einem Patienten (0,6 %) inguinale Lymphknotenmetastasen sowie bei einem Erkrankten (0,6 %) ein Tumorrezidiv und pulmonale sowie osteolytische Tochtergeschwülste erkennen. Zwei Personen (1,3 %) entzogen sich jeglichen Maßnahmen zum Ausschluß eines Karzinomrezidivs.

Tab. 24 Steigende Kontrollwerte des CEA bei 13 Patienten

TNM	präoperativ	postoperativ	Monate 3	6	9	12	18	24	Metastasierung	Tumorrezidiv
									intraoperativ vorliegend:	
431	26,0	31,2		480,9					Leber	
311	64,0				100				Leber	
401	42,5			38,0					Leber	
300	4,9	1,1		19,0					Lymphangiosis carcinomatosa im kleinen Becken	
210	14,0			11,5	33,7				Lymphknoten	
									diagnostisch gefunden:	
331	12,8	21,0	180						Lungen	
300	17,9			125,0					Lungen	
311	2,6			12,3					Leber	
311					0,6			655	Leber	
411		0,6	264						Leber, Lungen	Sakralhöhlenrezidiv
310	5,6		2,4			8,8			inguinale Lymphknoten	
300	0,6	1,1				446,5				
420			3,8				222,5			

4.9 Höhe des CEA - Wertes bei erneuter stationärer Aufnahme im Vergleich zum CEA - Titer der ersten stationären Behandlung

71 Patienten, deren CEA - Wert bei ihrem ersten stationären Aufenthalt gemessen worden war, begaben sich erneut in die Klinik zur Therapie.

17 dieser Personen (23,9 %) mußten sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen, da bei ihnen ein Karzinomrezidiv des Rektum (n = 11; 15,5 %), des Rektosigmoid (n = 2, 2,8 %), des Colon sigmoideum (n = 2, 2,8 %) oder ein Anal-Karzinom (n = 2, 2,8 %) aufgetreten war.

Ein Sakralhöhlenrezidiv trat bei 8 (11,3 %), ein Rezidiv im Bereich der Anastomose bei 2 (2,8 %), ein lokales Rezidiv bei 5 (7,0%) sowie ein Konglomerattumor im linken Unterbauch bzw. eine erneute Bildung eines villösen Adenoms vom Dysplasiegrad III bei jeweils einem (1,4 %) Patienten auf.

Eine abdomino- perineale Rektumamputation ließ sich in vier Erkrankungsfällen (5,6 %) durchführen, bei zehn Personen (14,1 %) räumte man das Rezidiv lediglich lokal im Sinne einer Tumorverkleinerung aus. Bei einem Kranken (1,4 %) wurden als Therapie kryochirurgische und radiologische Maßnahmen gewählt; bei einem zweiten Patienten (1,4 %) kam jede chirurgische Behandlung zu spät. Bei ihm bestand ein inoperables Anastomosenkarzinom sowie ausgedehnte Fernmetastasen in Lunge und Leber. Der Tumor hatte überdies das gesamte kleine Becken und den Douglasschen Raum ausgemauert, die vordere Blasenwand infiltriert und die Aorta abdominalis umklammert.

Im Vergleich zu den unmittelbar postoperativ bestimmten CEA - Werten erreichte der Titer nach Manifestation des Rezidivs in fünf Erkrankungsfällen (7,0 %) deutlich erhöhte Werte. Bei acht Patienten (11,3 %) blieb das Titerniveau im Normalbereich, und bei vier Personen (5,6 %) fand sich ein CEA bei Werten zwischen ➚ 2,5 - 5 ng/ml (Tab. 25).

Tab. 25 Vergleich zwischen dem bei der ersten stationären Aufnahme bestimmten CEA und der Höhe des Titers bei einem Rezidiv (n = 17)

Lokalisation	TNM	Rezidiv	CEA ng/ml		
			1. stationäre Aufnahme		erneute stationäre Aufnahme
			präoperativ	postoperativ	präoperativ
Rektum	431	Sakralhöhle	0,6		8,0
Rektum	401	lokal	7,8	2,5	14,5
Rektum	411	Sakralhöhle lokaler Befall des Os sacrum	1,0	0,7	11,3
Rektum	400	Sakralhöhle	4,3		13,1
Analbereich	310	Sakralhöhle Infiltration des linken Kreuzbeines	1,7	2,2	16,3
Rektosigmoid	310	Konglomerattumor im linken Unterbauch	1,7	1,9	3,8
Rektum	230	lokal	2,0		5,0
Rektum	211	lokal	2,5		3,0
Rektum	401	Sakralhöhle	23,0		5,0
Rektum	210	villöses Adenom (Dysplasiegrad III)	1,2		1,6
Rektum	230	Sakralhöhle Lymphknotenmetastase	3,1	0,2	1,9
Rektum	301	lokal	2,5		2,4
Colon sigmoideum	431	Anastomose	4,7	2,0	0,0
Colon sigmoideum	400	Sakralhöhle	1,0		2,2
Rektosigmoid	410	Anastomose	0,8		0,8
Analbereich	421	Sakralhöhle inguinale Lymphknotenmetastase	2,5	0,8	2,3
Rektum	401	lokal	0,0		0,8

Als Grund für die Klinikeinweisung ließ sich bei nur 14 Patienten (19,7 %) eine Organmetastasierung erkennen. Hierbei wurden zu einem Prozentsatz von 8,5 Leber-, zu 4,2 % Metastasen im Bereich des Kreuzbeines und / oder des Darmbeines bzw. der Beckenschaufel nachgewiesen. In den übrigen Erkrankungsfällen waren cerebrale, pulmonale, Haut- und Lymphknotenmetastasen sowie eine Peritonealkarzinose (7,0 %) festgestellt worden.

Das CEA ergab nur bei 3 (4,2 %) dieser Personen einen Normalwert von $< 2{,}5$ ng/ml; bei jeweils einem Patienten (1,4 %) fand sich ein Titer von < 5 ng/ml, der jedoch auf einen Wert von über 20 ng/ml anstieg bzw. ein - im Vergleich zum beim ersten Klinikaufenthalt gemessenen - unverändertes CEA von > 20 ng/ml. Bei den übrigen neun Kranken (12,7 %) ermittelte man deutlich erhöhte CEA - Anstiege, die sogar bei fünf (7 %) dieser Personen Werte von > 100 ng/ml anzeigten (Tab. 26).

Tab. 26 Vergleich zwischen dem bei der ersten stationären Aufnahme bestimmten CEA und der Höhe des Titers beim Auftreten einer Metastasierung (n = 14)

Lokalisation	TNM	Metastasierung	CEA ng/ml		
			1. stationäre Aufnahme präoperativ	postoperativ	erneute stationäre Aufnahme präoperativ
Rektum	400	Leber		1,7	1,0
Rektum	310	Hirn	2,2	1,1	2,0
Colon transversum	301	Peritonealkarzinose	0,9		1,8
Analbereich	411	inguinale Lymphknoten Kreuzbein Darmbein	41,0		34,0
Rektosigmoid	311	Leber	1,4	3,1	3,1 47,7
Analbereich	421	linke Beckenschaufel	2,5	0,8	10,3
Rektum	431	Leber, Milz Frontalhirn Os sacrum	18,0	1,0	24,6
Flexura hepatica	401	Peritonealkarzinose		2,5	28,4
Rektum	400	Lungen Os sacrum		0,6	41,8
Colon sigmoideum	311	Leber	3,7		189,0
Colon sigmoideum	411	Haut	3,9		314,0
Rektum	401	Lungen	7,8	2,5	330,0
Flexura lienalis	301	Leber	284,0		529,0
Rektum	401	Leber	497,4		4.610,0

Von den 71 Erkrankten, die sich erneut in die Klinik zur Therapie begaben, wurde bei zehn Personen (14,1 %) mit einem Rektumkarzinom eine kryochirurgische Tumorverkleinerung durchgeführt. Sieben (9,9 %) der Kranken hatten sich bereits bei ihrem ersten stationären Aufenthalt dieser Behandlungsmethode unterzogen, weil eine Operation wegen ihres hohen Alters bzw. des schlechten Allgemeinzustandes als zu risikoreich angesehen worden war oder weil sie einen radikalen chirurgischen Eingriff abgelehnt hatten.

Die Karzinome von fünf Personen (7 %) zählten zu den Gruppen $T_{0-2}N_0M_0$, weitere zwei (2,8 %) fielen in das Stadtium $T_4N_0M_0$ bzw. $T_{1-4}N_0M_1$, ein Tumor (1,4 %) wurde zur Klassifikation $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ gerechnet.

Im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert veränderte sich der CEA - Titer in drei Erkrankungsfällen (4,2 %) nicht; bei drei Patienten (4,2 %) fiel er auf Normalwerte ab und bei einem Kranken (1,4 %) ging der CEA - Titer auf 2,5 - 5 ng/ml zurück. Ein deutlicher CEA - Anstieg konnte bei drei Personen (4,2 %) gemessen werden (Tab. 27).

Hierbei diagnostizierte man in zwei Erkrankungsfällen ein ausgiebiges Tumorwachstum im Bereich des Beckenbodens mit Infiltration in die Harnröhre bzw. Ausmauerung des kleinen Beckens, der Blasenwand sowie ausgedehnte Fernmetastasen.

Tab. 27 Vergleich zwischen dem bei der ersten stationären Aufnahme bestimmten CEA und der Höhe des vor dem kryochirurgischen Eingriffs abgenommenen Titers (n = 10)

TNM	Metastasierung	CEA ng/ml		
		1. stationäre Aufnahme		erneute stationäre Aufnahme
		präoperativ	postoperativ	präoperativ
100		3,4		2,4
200		2,9		1,6
200		8,9		3,4
400		2,6		2,3
200		6,4		6,0 4,3 7,8
401	raumfordernder Prozeß im hinteren unteren Mediastinum	0,0		0,8 1,6 1,6 1,8
400		48,4		102,0
200		0,3	0,1	1,7
401	Infiltration des gesamten Beckenbodens und der Harnröhre	23,0		307,0 108,0
411	Infiltration des gesamten kleinen Beckens, der Blasenwand, Fernmetastasierung	1,3		37,0

24 (33,8 %) der 71 Personen begaben sich zur Wiederaufnahme in die Klinik, da sie u.a. an tumorbedingten Komplikationen wie einem therapierefraktären Aszites (1,4 %), Ileus (2,8 %) oder an einem Subileus (4,2 %) erkrankt waren oder vermutet wurde, daß ein Karzinomrezidiv (12,8 %) aufgetreten sei (Tab. 28).

Tab. 28 Ursachen, die zu einer erneuten Klinikeinweisung führten (n = 24; gesamt = 71)

	%	n
Subileus	4,2	3
Ileus	2,8	2
Aszites	1,4	1
tubuläres Adenom vom Dysplasiegrad III	2,8	2
unbestätigter Verdacht auf ein Tumorrezidiv	12,8	9
Fistelbildung	5,6	4
Anus praeter Stenose	2,8	2
Anus praeter Prolaps	1,4	1

Das bei der erneuten Behandlung gemessene CEA lag bei 15 Patienten (21,1 %) im Normbereich. Bei fünf Personen dieser Gruppe (7 %) war der CEA - Wert erniedrigt im Vergleich präoperativen Referenzwerten. Bei drei Kranken (4,2 %) ließ sich ein Titer von > 2,5 - 5 ng/ml ermitteln, und bei vier Personen (5,6 %) lagen die Werte zwischen > 5 - 10 ng/ml. In zwei (2,8 %) Fällen war das CEA höher als der Ausgangswert (Tab. 29); entsprechend lagen entweder ein inkurables Karzinom oder intraabdominell ausgedehnte Tumormassen vor.

Ebenfalls einen nicht mehr operablen Tumor bzw. eine Peritonealkarzinose fand man bei zwei wegen einer Ileussymptomatik eingelieferten Personen, deren CEA bei < 2,5 ng/ml und > 2,5 - 5 ng/ml bestimmt wurde.

Tab. 29 Vergleich zwischen dem beim ersten stationären Aufenthalt gemessenen CEA und der Höhe des Titers bei erneuter Klinikeinweisung (n = 24)

CEA ng/ml			
1. stationäre Aufnahme		erneute stationäre Aufnahme	
präoperativ	postoperativ	präoperativ	
33,1		1,6	
29,7		1,1	
7,2	3,4	2,1 1,9	inoperabler Tumor
4,6		0,9	
2,8		1,5	
2,3		0,7	
2,1		1,9	
1,4	1,5	2,5	
1,4	3,1	2,3	
1,3		1,3	
1,2		2,4	
0,8		1,8	
0,8		0,9	
0,2		1,6	
0,8		1,8	
2,1		2,9	
2,7	3,2	3,2	
3,1	0,2	3,2	Peritoneal-karzinose
23,0		5,3	
9,9	1,8	7,6 13,3	
4,9		6,2	
0,9		8,8	
1,6		19,4	solide Tumormassen im Abdomen
328		5.300,0	inoperabler Tumor

Als Begründung für eine Wiedereinweisung in die Klinik wurde bei 18 (25,3 %) der 71 Patienten eine Rückverlegung des Anus praeter durchschnittlich vier Monate nach dem ersten operativen Eingriff angegeben.

Bei 14 Personen (19,7 %) lag das CEA ebenso wie bei der ersten stationären Aufnahme im Normbereich, bei einem Kranken (1,4 %) war es auf einen Wert von < 2,5 ng/ml zurückgegangen.

In zwei Erkrankungsfällen (2,8 %) ergab das CEA weiterhin eine Höhe zwischen > 2,5 - 5 ng/ml. Bei einer Person (1,4 %) erreichte der CEA - Titer > 10 ng/ml (Tab. 30). Mit Hilfe der Szintigraphie ließen sich bei diesem Patienten einen Monat nach der Klinikeinweisung sowohl Milz-, als auch Lebermetastasen nachweisen.

Tab. 30 Vergleich zwischen dem beim ersten stationären Aufenthalt gemessenen CEA und der Höhe des Titers zum Zeitpunkt der Anus praeter Rückverlegung (n = 18)

Zeitspanne bis zur Rückverlegung des Anus praeter (in Monaten)	CEA ng/ml		
	1. stationäre Aufnahme		Rückverlegung des Anus praeter
	präoperativ	postoperativ	präoperativ
4	6,8		1,7
4	2,0		2,3
3	1,0		0,9
4		0,6	1,8
4	1,6		0,1
2	0,2		0,0
5	1,3		0,7
2	0,7		2,0
3	1,8		0,7
6	1,0		1,1
3	0,8		0,3
12	0,8		1,3
4	4,7	2,0	0,6
2	2,0		1,4
1	1,0	0,7	0,5
2	4,0		5,0
4	3,4		3,6
4	0,3	0,2	16,4

4.10 "Second look" Operation

Ein chirurgischer Eingriff im Sinne einer "second look" Operation erfolgte insgesamt bei drei Personen.

Zwei Patienten unterzogen sich diesem Eingriff zur Klärung ihrer stetig zunehmenden Schmerzen im Abdominal- bzw. Analbereich, ein anderer wegen des ansteigenden CEA - Wertes von 9,9 ng/ml auf 156 ng/ml.

In den beiden ersten Erkrankungsfällen fand man bei der Operation einen Tumor am vorderen rechten Schambeinast, der exstirpiert werden konnte bzw. eine ausgedehnte Peritonealkarzinose. Die Ursache des hohen CEA - Wertes ließ sich auch intraoperativ nicht klären. Erst ein Jahr nach der "second look" Operation erfolgte eine erneute Klinikeinweisung des Patienten. Bei dieser mußten neben tumorbedingten Osteolysen im Bereich der linken Darmbeinschaufel und des V. Lendenwirbelkörpers auch eine Lebermetastase sowie eine Peritonealkarzinose diagnostiziert werden.

4.11 Sterbequote beim kolorektalen Karzinom

Innerhalb einer Zeitspanne von fünf Jahren nach der Operation starben insgesamt 173 (42,9 %) der 403 Patienten an den Folgen des kolorektalen Karzinoms.

122 der Verstorbenen (70,5 %) litten bereits zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie an einem fortgeschrittenen Tumorleiden mit Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen. 22 Patienten (12,7 %) gehörten zum Stadium $T_{0-2}N_0M_0$, 16 (9,3 %) zum Stadium $T_3N_0M_0$ und 13 (7,5 %) zum Stadium $T_4N_0M_0$.

Im ersten Jahr nach der Operation trat der Tod bereits bei 109 (63 %), in einem Zeitraum von 13 - 36 Monaten bei 48 (27,7 %) und nach mehr als drei Jahren bei 19 (11 %) Personen ein. Mit einem Prozentsatz von 40,5 erreichte die Sterbequote in den ersten drei Monaten nach der stationären Behandlung ihren Höchstwert (Tab. 31).

Tab. 31 Postoperative Zeitspanne bis zum Eintritt des Todes in Abhängigkeit von TNM-Schema (n = 173)

TNM	total	Monate				
		0-3	4-12	> 12-24	> 24-36	> 36
$T_{0-2}N_0 M_0$	22	5	8	3	4	2
$T_3 N_0 M_0$	16	7	3	1	2	3
$T_4 N_0 M_0$	13	6	2	1	2	2
$T_{1-4}N_{1-3}M_0$	36	16	8	5	2	5
$T_{1-4}N_0 M_1$	24	7	3	8	4	2
$T_{1-4}N_{1-3}M_1$	62	29	15	6	7	5
	173	70	39	24	21	19

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von 403 Personen ausgewertet, die sich in den Jahren 1977 - 1981 zur Behandlung eines kolorektalen Karzinoms in die chirurgische Klinik der Universität Düsseldorf begaben. Sie beschäftigt sich insbesondere mit der Frage, inwieweit von der Höhe des CEA auf das Ausmaß der Erkrankung geschlossen werden darf. Weiterhin untersucht sie die klinische Anwendbarkeit des CEA in der postoperativen Nachsorge zur Früherkennung einer Rezidiv- oder Metastasenentstehung.

Eine präoperative CEA - Bestimmung wurde bei 307 Patienten durchgeführt. Bei 166 (54,1 %) dieser Kranken konnten bereits zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen nachgewiesen werden. 85 (27,7 %) Patienten gehörten dem Stadium $T_{0-2}N_0M_0$, 38 (12,4 %) dem Stadium $T_3N_0M_0$ und 18 (5,8 %) dem Stadium $T_4N_0M_0$ an.

Ein im Normbereich liegendes CEA ließ sich bei 150 (48,9 %) Patienten ermitteln; bereits bei 66 (21,5 %) dieser Kranken hatte eine Metastasierung stattgefunden. Ein verdächtiger Titer zwischen 2,5 - 10 ng/ml maß man bei 86 (28 %) Personen, wobei das Karzinom von 45 (14,6 %) Patienten zum Stadium $T_{0-2}N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ und von 41 (13,4 %) zu den Stadien $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ - $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ gehörte. Deutlich erhöhte CEA - Werte von $>$10 ng/ml traten bei 71 (23,2 %) Erkrankten auf. Nur 11 (3,6 %) Patienten, die einen derart angestiegenen Titer aufwiesen, waren frei von jeglichem Metastasenbefall.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann gesagt werden, daß bei der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms eine CEA - Bestimmung über 10 ng/ml für das Vorliegen einer bösartigen, meist bereits metastasierenden Erkrankung spricht.

Jedoch entkräften CEA - Normbefunde den Verdacht auf ein Karzinom im Bereich des Kolon und Rektum nicht, so daß die Interpretation der Titer zwischen 0 - 10 ng/ml besondere Schwierigkeiten hervorruft und für die Erstdiagnose nahezu bedeutungslos ist.

In seinem Artikel "Bedeutung des CEA für die Diagnostik und Nachsorge" betont HEYMER (37), daß die CEA - Bestimmung für die Frühdiagnostik des Kolonkarzinoms wenig anwendbar ist, da etwa 80 % aller Fälle im Stadium Dukes I (= $T_2M_0N_0$) CEA - Spiegel unter 2,5 ng/ml aufweisen. Allerdings lassen sich mit Hilfe der präoperativen CEA - Messung durchaus prognostische Aussagen machen. So zeigt LEHMANN (47), daß Kolonkarzinome im Stadium des lokalisierten Wachstums zwar nur in 20 - 30 % mit CEA - Erhöhungen einhergehen, aber die Häufigkeit der erhöhten Titer steigt mit der Tumorausdehnung. Bei Patienten mit metastasiertem Tumor treten pathologische CEA - Werte in 80 - 85 % auf. Auch ZAMCHECK (86), LO GERFO (23), BOOTH (8) und DHAR (11) sowie eine Anzahl weiterer Autoren wie KOCH (45), WANEBO (82), JUBERT (41), SLATER (70) und WINTZER (84) bestätigen durch ähnliche Beobachtungen diese Schlußfolgerungen.

Ein Vergleich zwischen dem prä- und postoperativen CEA konnte bei 106 Personen durchgeführt werden, die sich zur chirurgischen Behandlung eines Karzinoms des Kolon oder Rektum in der chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf befanden.

Hierbei zeigte sich, daß der CEA - Wert sich bei 50 zu den Stadien $T_{0-2}N_0M_0$, $T_3N_0M_0$ oder $T_4N_0M_0$ gehörenden Tumoren postoperativ wie folgt verhielt:

1. bei 27 Patienten lag er weiterhin bei 2,5 ng/ml;
2. bei 13 Personen sank er unter 2,5 ng/ml;
3. bei 8 Kranken fiel er in den Bereich von $\leq$ 2,5 - 5 ng/ml zurück;
4. zwei Patienten wiesen einen im Vergleich zum präoperativen CEA angestiegenen Titer auf.

Bei 56 der Erkrankten ließen sich bereits vor dem Eingriff Tochtergeschwülste des kolorektalen Karzinoms diagnostizieren. Ein unverändertes CEA unter 2,5 ng/ml wurde bei 21 Karzinomträgern auf Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen postoperativ ermittelt. Der CEA-Spiegel fiel bei 16 Personen in den Normbereich zurück. In den Fällen der palliativ behandelten Patienten sank der Titer bei sechs Patienten auf 2,5 - 10 ng/ml. Bei drei Personen stieg er auch postoperativ weiter an.

Eine besondere Bedeutung der CEA - Bestimmung liegt in der Verlaufskontrolle. Nach der chirurgischen Therapie wurden die Erkrankten alle drei Monate zur Kontrolluntersuchung in die onkologische Ambulanz einbestellt. 28 Patienten kamen in vierteljährlichen und nochmals 20 Personen in halbjährlichen Abständen zu den Nachsorgeuntersuchungen. Bei vier Kranken konnte aufgrund des bei den Kontrollen beobachteten stetig ansteigenden CEA - Spiegels eine Leber- bzw. Lungenmetastasierung sowie ein Tumorrezidiv festgestellt werden.

Weitere 13 Krebspatienten nahmen innerhalb der ersten zwei Jahre die Kontrolluntersuchungen höchstens zweimal wahr. Ihnen allen war gemeinsam, daß ein CEA - Anstieg verzeichnet werden konnte. Bei fünf der Erkrankten wies das hohe CEA auf eine Ausdehnung einer bereits vorliegenden Metastasierung hin. Bei jeweils zwei Personen ließen sich mit Hilfe der Diagnostik, die wegen der verdächtigen CEA - Titer durchgeführt wurde, ausgedehnte Leber- bzw. Lungenmetastasen, bei einem Patienten inguinale Lymphknotenmetastasen sowie bei einem weiteren Erkrankten ein Tumorrezidiv mit pulmonalen und osteolytischen Tochtergeschwülsten nachweisen. Zwei Personen entzogen sich jeglichen Maßnahmen zum Ausschluß eines erneuten Karzinomauftretens bzw. einer Metastasierung. Ein weiteres Fortschreiten von bereits beim ersten operativen Eingriff festgestellten Metastasen zeigte sich in zehn dieser Fälle; bei fünf Kranken im Tumorstadium $T_2N_0M_0$ bzw. $T_3N_0M_0$ wurden die Tochtergeschwülste erstmalig erkannt.

Eine erneute Klinikeinweisung wurde bei 14 Patienten wegen einer vorhandenen Fernmetastasierung durchgeführt. Nur bei drei Erkrankten ermittelte man bei der stationären Aufnahme im Normbereich liegende CEA - Werte. Bei allen anderen Personen fand sich im Vergleich zum präoperativen CEA - Wert ein deutlicher Titeranstieg. Außerdem wiesen alle - mit Ausnahme von zwei Patienten, deren Karzinome zum Stadium $T_4N_0M_0$ gerechnet wurden - bereits vor der erneuten stationären Aufnahme Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen auf.

17 Personen mußten sich einer zweiten Klinikbehandlung unterziehen, denn aufgrund der bei der Kontrolluntersuchung festgestellten Befunde wurden sie unter dem Verdacht eines Tumorrezidivs eingewiesen. Nur zwei dieser Patienten zählten nicht zu einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit Metastasierung. Ein CEA - Befund unter 2,5 ng/ml zeigte sich in acht Erkrankungsfällen und ein mäßiger Anstieg von 2,5 - 5 ng/ml bei vier Personen. Deutlich erhöhte CEA - Spiegel - verglichen mit dem beim ersten operativen Eingriff ermittelten Titer - konnte bei fünf Tumorpatienten bestimmt werden.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß ein postoperatives Absinken des CEA - Spiegels nicht unbedingt als Hinweis für eine radikale Tumorentfernung zu werten ist, sondern nur ein Hinweis für eine Tumorverkleinerung bzw. Palliation sind. Denn ein auf Normwerte zurückgegangener CEA - Spiegel ergab sich - wie berichtet - auch bei Patienten mit ausgedehnten Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen.

Besondere Bedeutung gilt den Verlaufskontrollen des CEA nach erfolgtem chirurgischen Eingriff. Tumormetastasierung geht nahezu immer mit deutlich pathologischen CEA - Titern einher; wohingegen Karzinomrezidive schwerlich an CEA - Erhöhungen zu diagnostizieren sind, insbesondere dann nicht, wenn CEA - Werte 10 ng/ml nicht übersteigen.

Karzinomrezidive und Metastasen treten fast ausschließlich bei Patienten auf, deren Primärtumor das Stadium $T_4N_0M_0$ bzw. bereits $T_{1-4}N_{1-3}M_0$ bis $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ erreicht hat.

In seinem Artikel "Klinische Signifikanz der postoperativen Konzentrationsänderung des CEA in Seren von Patienten mit Karzinomen im Magen- und Darmtrakt" beschreibt STAAB (71) ebenfalls ein Abfallen des CEA - Spiegels sowohl nach völliger Tumorentfernung (kurativ) als auch nach Tumorverkleinerung (palliativ). Auch AUER (3) zeigt in einer Studie über die klinische Wertigkeit der CEA - Plasmakonzentration, daß ein postoperativ abfallender CEA - Titer nicht notwendigerweise als Beweis für eine radikale Resektion anzusehen ist. Sowohl STAAB (71) als auch AUER (3) stimmen mit ihren Ergebnissen u.a. mit DHAR (11), PERSIJN (64) und BIVINS (7) überein, wohingegen LO GERFO und HERTER (23) in ihrer Untersuchung im Widerspruch zu den erwähnten Autoren stehen.

Ein in den Normbereich zurückgegangenes CEA schließt nach STAAB (72) eine Rezidivierung nicht aus und spricht somit nicht - wie auch GOLDENBERG (28) beschreibt - gegen das Auftreten eines Karzinomrezidivs.

AUER (3), WOOD (85) wie auch MOERTER (58) erklären, daß beim Einsetzen lokaler intraluminaler Rezidive ohne massives infiltratives Wachstum das CEA selbst bei Langzeitkontrollen "stumm", d.h. im Normbereich bleibt. SUGARBAKER (11) und GO (24) beobachteten ebenfalls, daß ein postoperativer Normwert des CEA nicht als Beweis gegen das Auftreten eines Rezidivtumors betrachtet werden kann.

EVANS (17) stellt in seiner Studie über "Pre- and Postoperative Uses of CEA" die These auf, daß bei einem über 2,5 ng/ml liegenden CEA - Wert ein erhöhtes Risiko für eine lokale Rezidivierung oder spätere Metastasierung besteht. Hierbei gibt MACH (51) zu bedenken, daß ein CEA zwischen 3 - 10 ng/ml als Indikator für ein lokales Tumorrezidiv, für Fernmetastasen ohne erneutes Karzinomauftreten oder für die Anwesenheit einer entzündlichen Krankheit, wie z.B. einer chronischen Bronchitis, Lebererkrankungen etc. angesehen werden kann. Stetig erhöhte oder ansteigende CEA - Spiegel können - so HERRERA (36) - als Zeichen einer einsetzenden Metastasierung betrachtet werden. MACH (51) weist ebenfalls darauf hin, daß Titer von über 20 ng/ml bei Fernmetastasen gemessen werden; außerdem zeigen pathologische CEA - Werte auch ausgedehnt infiltrierende Tumoren an wie u.a. AUER (3), STAAB (72), KOCH (44), GOLDENBERG (28), RIEGER (66) und EULER (16) in ihren Arbeiten nachweisen.

Zehn Patienten, die an einem Rektumkarzinom erkrankt waren, unterzogen sich mehrfach an der Universitätsklinik Düsseldorf einer kryochirurgischen Therapie. Bei fünf Personen fiel der Tumor ins Stadium $T_{0-2}N_0M_0$ und bei zwei in die Gruppe $T_4N_0M_0$. Drei Kranke wiesen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen auf. Im Vergleich zum präoperativen CEA - Wert veränderte sich der Titer in drei Fällen nicht, bei drei Patienten ging er auf einen Normwert und bei einem Kranken auf einen CEA - Spiegel von 2,5 - 5 ng/ml zurück. Ein pathologisches CEA ließ sich bei drei Personen ablesen. Hierbei diagnostizierte man bei zwei Patienten eine ausgedehnte Tumorinfiltration in die Umgebung und bei einem Patienten, dessen CEA einen Wert unter 2,5 ng/ml ergab, einen raumfordernden Prozeß im hinteren Mediastinum.

Es ließ sich feststellen, daß der CEA - Titer bei Patienten mit lokaler Tumorausdehnung unter der Therapie in den Normbereich zurückfiel oder aber unverändert unter 2,5 ng/ml blieb. Bei Auftreten von Fernmetastasen bzw. einer lokalen Karzinomausbreitung stieg das CEA deutlich an.

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit einer Untersuchung von LAMERZ (46) überein. LAMERZ setzte bei einer Patientengruppe von 39 an einem inoperablen Rektumkarzinom erkrankten Personen den CEA - Serumspiegel als Kontrollparameter für die Erfolgsbeurteilung der kryochirurgischen Behandlung ein. Seiner Meinung nach spricht ein abfallender CEA - Spiegel für einen guten lokalen Therapieerfolg und in Verbindung mit der lokalen Tumorreduktion für ein begrenztes malignes Geschehen, während ein im Verlauf ansteigender CEA - Spiegel den Verdacht auf ein Lokalrezidiv weckt. Ist ein lokales Tumorwachstum endoskopisch ausgeschlossen, so spricht - nach Ansicht von LAMERZ - der steigende CEA - Spiegel mit großer Zuverlässigkeit für eine Fernmetastasierung auch bei gutem lokalen Erfolg der kryochirurgischen Tumorverkleinerung.

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Operation verstarben 173 (42,9 %) der 403 Personen. Bei allein 109 (27,1 %) Patienten trat der Tod innerhalb der ersten 12 Monate nach dem chirurgischen Eingriff ein. 122 (30,2 %) der Verstorbenen waren bereits vor der chirurgischen Therapie an einem ausgedehnten Tumor mit Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen erkrankt.

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der frühzeitigen Karzinomerkennung und Therapie. Doch der Behandlungsbeginn beim kolorektalen Karzinom setzte im Durchschnitt erst zehn Monate nach Auftreten erster Erkrankungsanzeichen ein.

STALLKAMP und HÄRING (73) fordern, daß der Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Therapieeinleitung idealerweise einen Monat nicht überschreiten soll. Die Verzögerung der Diagnose bedingt nämlich, daß die maligne Erkrankung im Bereich des Kolon und Rektum bei der Operation vielfach zu weit fortgeschritten ist. Denn - so stellten sie in ihrer Studie fest - je länger die Verschleppungszeit, desto häufiger sind Lokal- und Fernmetastasen manifest.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die bereits in der erwähnten Literatur beschriebenen Ergebnisse.

1. Negative CEA - Befunde schließen einen Karzinombefall nicht aus.
2. Je kleiner die Tumorausdehnung ist, umso häufiger finden sich CEA - Normwerte $< 2{,}5$ ng/ml.
3. Deutlich erhöhte CEA - Titer können bei ausgedehnter Tumoraussaat beobachtet werden.
4. Die postoperative CEA - Verlaufskontrolle bei operativ entfernten Tumoren eignet sich als frühzeitiger Hinweis für eine Tumorexacerbation.

6. Zusammenfassung

In den Jahren 1977 - 1981 begaben sich 403 an einem kolorektalen Karzinom erkrankte Patienten in die Behandlung der chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf. Der Höchstwert der Erkrankungshäufigkeit lag bei Männern und Frauen um das 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Trotz auftretender Warnzeichen setzte der Therapiebeginn durchschnittlich erst nach mehr als zehn Monaten ein.

In der vorliegenden Arbeit läßt sich zeigen, daß das CEA zur Frühdiagnostik einer malignen Erkrankung im Bereich des Kolon und Rektum als Screening - Methode ungeeignet ist.

Bei 307 vor dem operativen Eingriff bestimmten CEA - Spiegeln ergab sich bei 150 Patienten (48,8 %) ein Titer unter 2,5 ng/ml. Bei 84 dieser Kranken zählte das Karzinom in das Stadium $T_{0-2}N_0M_0$, $T_3N_0M_0$ oder $T_4N_0M_0$; 66 wiesen bereits Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen auf.

Präoperativ pathologische Werte sprechen häufig für eine schlechtere Prognose als normale oder mäßig erhöhte Titer.

So traten pathologische CEA - Spiegel über 20 ng/ml zu 89 % bei Tumoren der Klassifikation $T_{1-4}N_{1-3}M_0$, $T_{1-4}N_0M_1$ und $T_{1-4}N_{1-3}M_1$ auf.

Ein postoperativ unter 2,5 ng/ml gemessenes CEA darf nicht als Hinweis auf eine radikale Tumorentfernung gedeutet werden. Bei einer Gegenüberstellung von 106 prä- und postoperativ ermittelten CEA - Werten zeigten 28 % der bereits metastasierten Karzinome ein im Vergleich zum präoperativ bestimmten CEA einen unter 2,5 ng/ml abgefallenen und 37,5 % einen unverändert im Normbereich liegenden Titer.

Besondere Bedeutung darf dem CEA zur Verlaufskontrolle nach erfolgtem operativen Eingriff beigemessen werden. Während sich eine Rezidiventstehung lediglich durch nur mäßig erhöhte CEA - Spiegel ankündigt - bei 70,5 % der 17 aufgetretenen Rezidive ließ er sich in einem Bereich zwischen 0 - 5,0 ng/ml ablesen - lassen sich deutlich angestiegene Titer als Hinweis auf eine Metastasierung interpretieren.

Bei 71,4 % der 14 wegen einer Metastasierung erneut in die Klinik eingewiesenen Patienten ergaben sich pathologische CEA - Werte von über 20 ng/ml.

Somit darf gesagt werden, daß das CEA kein Ersatz der klinischen, radiologischen und der üblichen Laboruntersuchungen darstellt, jedoch ergänzt es die erwähnten Methoden sinnvoll.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbott Diagnostic Divisions:
CEA - EIA.Anti-Carcinoembryonic Antigen (Goat):
Peroxidase (Horseradish) Conjugate

2. Auer I.O.:
Das karzino-embryonale Antigen bei Malignomen des Verdauungstraktes.
Zeitschrift für Gastroenterologie 15 (1977), 543

3. Auer I.O., Schmid L., Hoechst B., Kaufner G., Leclercq R.:
Klinische Wertigkeit der Plasmakonzentration des karzinoembryonalen Antigens bei der postoperativen Verlaufskontrolle von Karzinomen des Verdauungstraktes.
Med.Klin. 72 (1977), 934

4. Auer I.O., Münch L., Schmid L.:
Die Aussagekraft der Konzentration des karzinoembryonalen Antigens (CEA) im Plasma bei Erstdiganose sowie Verlaufskontrolle behandelter gastrointestinaler Malignome.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82 (1976), 1016

5. Banjo C., Gold P., Gehrke C.W., et al.:
Preparation and isolation of immunologically active glycopeptiedes from carcinoembryonic antigen (CEA).
Int.J.Cancer 13 (1974), 151

6. Beatty J.D., Romero C., Brown P.W., Lawrence W., Terz J.J.:
Clinical value of carcinoembryonic antigen.
Arch.Surg. 114 (1976), 563

7. Bivins B.A., Boyd C.R., Meeker W.R., Griffen W.O.:
CEA levels and prognosis in colon carcinoma.
Journal of Surgical Oncology (1974), 413

8. Booth S.N., Jamieson G.C., King J.P.G., Leonard J., Oates G.D., Dykes P.W.:
Carcinoembryonic antigen in management of colorectal carcinoma.
British Medical Journal 4 (1974), 183

9. Constanza M.E., Das S., Nathanson L., Rule A., Schwartz R.S.:
Carcinoembryonic antigen. Report of a screening study.
Cancer 33 (1974), 583

10. Cullen K.J., Stevens D.P., Frost M.A., Mackay I.R.:
Carcinoembryonic antigen (CEA), smoking, and cancer in a longitudinal population study.
Aust. NZ. J. Med. 6 (1976), 279

11. Dhar P., Moore T., Zamcheck N., Kupchik H.Z.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis.
JAMA 221 (1972), 31

12. Doos W.G., Wolff W.I., Shinya H., De Chabon A., Stenger R.J., Gottlieb L.S., Zamcheck N.:
CEA levels in patients with colorectal polyps.
Cancer 36 (1975), 1996

13. Dykes P.W., King J.:
Progress report: Carcinoembryonic antigen (CEA).
Gut 13 (1972), 1000

14. Egan E.M., et al.:
Radioimmune-assay of carcinoembryonic antigen.
Immunochemistry 9 (1972), 289

15. Egan M.L., Coligan J.E., Pritchard D.G., Schnute W.C.Jr., Todd Ch.W.:
Physical characterization and structural studies of the carcinoembryonic antigen.
Cancer Research 36 (1976), 3482

16. Euler E.C., Euler H.H., Ammedich U., Konrad R.M., Vollmer U.J.:
CEA bei Fernmetastasierung.
Med. Welt Bd. 29 / Heft 20 (1978), 828

17. Evans J.T., Mittelman A., Chu M., Holyoke E.D.:
Pre- and postoperative uses of CEA.
Cancer 42 (1978), 1419

18. Fischer J., Preiß J.:
Tumormarker
Taschenbuch der Onkologie, Urban & Schwarzenberg, München (1983), 112

19. Frackelton A.R.Jr., Szaro R.P., Weltman J.K.:
A galaktosidase immunosorbent test for carcinoembryonic antigen.
Cancer Res. 36 (1976), 2845

20. Fuks A., Banjo C., Shuster J., et al.:
Carcinoembryonic antigen (CEA): Molecular biology and clinical significance.
Biochem. Biophys. Acta 417 (2) (1975), 123

21. Gardner R.C., Feinerman A.E., Kantrowitz P.A., Gootblatt S., Loewenstein M.S., Zamcheck W.:
Serial carcinoembryonic antigen (CEA) blood levels in patients with ulcerative colitis.
Digestive Diseases 23 (1978), 129

22. Gerfo L.P., Pennington G.:
Current status of carcinoembryonic antigen.
Prog. Clin. Cancer 6 (1975), 65

23. Gerfo L.P., Herter F.P.:
Carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer.
Ann. Surg. 181 (1975), 81

24. Go V.O.W.:
Carcinoembryonic antigen. Clinical application.
Cancer 37 (1976), 562

25. Gold P., Shuster J., Freedman S.O.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine.
Historical perspectives, pitfalls and projections.
Cancer 42 (1978), 1399

26. Gold P., Freedman S.O.:
Human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques.
J. exp. Med. 121 (1965), 439

27. Gold P. Freedman S.O.:
Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system.
J. exp. Med. 122 (1965), 467

28. Goldenberg D.M.:
Carcinoembryonic antigen in the managment of colorectal cancer.
Acta Hepato-Gastroenterol. 26 (1979), 1

29. Green J.B. III, Trowbridge A.A.:
The use of carcinoembryonic antigen in the clinical managment of colorectal cancer.
Surgical Clinics of North America 59 (1979), 831

30. Hammarström S., Engvall E., Johansson B.G., et al.:
Nature of the tumor-associated determinant(s) of carcinoembryonic antigen.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 72 (1975), 1528

31. Hansen H.J., et al.:
Demonstration of an ion sensitiv antigenic site on carcinoembryonic antigen using zirconylphosphate gel.
Clin. Res. 19 (1971), 143

32. Hasler E., Spengler A., Berchtold R., Brunner K.W., De Weck A.:
CEA-Test und andere immunologische Untersuchungen als Verlaufskontrollen bei Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes.
Schweiz. med. Wschr. 107/47 (1977), 1683

33. Heberer G., Zumtobel V.:
Bösartige Kolon- und Rektumtumoren
Heberer, Köle, Tscherne:
Chirurgie, Springer Verlag, Berlin (1979), 420

34. Hell K., Allgöwer M.:
Die Colonresektion
Springer Verlag, Berlin (1976), 55

35. Hering H., Weidner W., Hering F.:
CEA-Bestimmung bei Karzinomen des Urogenitaltraktes.
Med. Lab. 29 (1976), 193

36. Herrera M.A., Chu M.T., Holyoke D.E.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma.
Ann. Surg. 183 (1976), 5

37. Heymer B.:
Bedeutung des CEA für die Diagnostik und Nachsorge.
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie Bd. 10, Verlag Hans Huber, Bern (1979), 56

38. Hirai H.:
A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan.
Cancer Research 37 (1977), 2267

39. Hine K.R., et al.:
Carcinoembryonic antigen concentrations in undiagnosed patients.
The Lancet, December 23 & 30 (1978), 1337

40. Holburn A.M., Mach J.P., MacDonald D., et al.:
Studies of the association of the A, B and Lewis blood group antigens with carcinoembryonic antigen (CEA).
Immunology 26 (1974), 831

41. Jubert A.V., Talbott T.M., Maycroft T.M.:
Characteristics of adenocarcinomas of the colorectum with low levels of preoperative plasma carcinoembryonic antigen (CEA).
Cancer 42 (1978), 635

42. Karcher H.L.:
Tumor-Marker und was sie aussagen.
Vorträge und Diskussionen aus der 63. Jahrestagung der Federation of American Societies for Experimental Biology, Dallas, Texas 1. - 10. April 1979 (II)
Selecta 31 (1979)

43. Kern K.:
Sterblichkeit an Krebs in der Bundesrepublik Deutschland
Taschenbuch der Onkologie, Urban & Schwarzenberg, München (1983), 129

44. Koch M., McPherson T.A.:
Predictive value of plasma CEA in patients with colorectal carcinoma.
Journal of Surgical Oncology 12 (1979), 319

45. Koch M., McPherson T.A., Morrish D.W.:
Carcinoembryonic antigen: 3 years experience in a cancer clinic.
CMA Journal 116 (1977), 769

46. Lamerz R., Feifel G., Kohl H.J., Lutz H.:
Carcinoembryonales Antigen (CEA) als Kontrollparameter bei kryochirurgischer Behandlung von Patienten mit Rektumkarzinom.
Fortschr. Med. 96 Jg. (1978), 2071

47. Lehmann F.G.:
Tumorantigene
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 410

48. Lehmann F.G.:
Tumorantigene in der gastroenterologischen Diagnostik.
Leber Magen Darm 5, Nr. 4 (1975), 144

49. Loewenstein M.S., Zamcheck N.:
Clinical trends and topics: Carcinoembryonic antigen and the liver.
Gastroenterology 72 (1977), 161

50. Loewenstein M.S., Zamcheck N.:
Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states.
Cancer 42 (1978), 1412

51. Mach J.P., Pusztaszeri G., MacDonald D., et al.:
Carcinoembryonic antigen (CEA). Use and limitation of the Cea radioimmunoassay in the diagnosis and follow - up of colorectal carcinoma.
Johns Hopkins Med. J. Suppl. 3/0 (1974), 369

52. Mach J.P.:
Diagnostic immunologique du cancer.
Schweizerische medizinische Wochenschrift 105 (1975), 1301

53. Maier J.:
TNM Schema zur Einteilung der Tumoren
Heberer, Köle Tscherne: Chirurgie, Springer Verlag, Berlin (1979), 168

54. Mandache F.:
Die Chirurgie des Rektums.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1974), 179

55. Martin E.W.Jr., Kibbey W.E., Samson R., Stewart W., Hardy T., Minton J.P.:
Carcinoembryonic antigen in colorectal practice.
Diseases of the Colon & Rectum 19/2 (1976), 99

56. Martin E.W.Jr., Kibbey W.E., DiVecchia L., Anderson G., Catalano P., Minton J.P.:
Carcinoembryonic antigen. Clinical and historical aspects.
Cancer 37 (1976), 62

57. Massart J.P., Meriadec B., Klepping C., Martin F.:
Antigène carcinoembryonnaire alcool et cirrhose.
Bulletin du Cancer 63/4 (1976), 639

58. Moertel Ch.G., Schutt A.J., Go V.L.W.:
Carcinoembryonic antigen test for recurrent colorectal carcinoma.
JAMA 239 (1978), 1065

59. Morris J.E., Egan M.L., Todd C.W.:
The binding of carcinoembryonic antigen by antibody and its fragments.
Cancer Res. 35/7 (1975), 1804

60. Nagell van J.R.Jr., Meeker W.R., Parker J.C.Jr., Harralson J.D.:
Carcinoembryonic antigen in patients with gynecologic malignancy.
Cancer 35 (1975), 1372

61. Neville A.M., Laurence D.J.R.:
Reports of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA). The present position and proposals for the future investigations.
Int. J. Cancer 14 (1974), 1

62. Neville A.M., Cooper E.H.:
Biochemical monitoring of cancer.
Ann. Chir. Biochem. 13 (1976), 283

63. Nishi S., Hirai H.:
A new radioimmunoassay of alphaprotein and carcinoembryonic antigen.
Prot. Biol. Fluids Proc. Coll. 23 (1975), 303

64. Persijn J.P.:
Carcinoembryonic antigen 1970 - 1980.
Neth. J. Med. 23 (1980), 1

65. Quentmeier A.:
Verlaufsbeobachtungen von Tumormarkern.
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
Bd. 14, Verlag Hans Huber, Bern (1980), 43

66. Rieger A., Wahren B.:
CEA levels at recurrence and metastases:
Importance for detecting secondary disease.
Scand. J. Gastroenterol. 10 (1975), 869

67. Roche Collaborative Study. Data on file
F. Hoffmann-La Roche & Co A.G., Basel

68. Scheller W., Schildberg F.W.:
Aktuelle Probleme des Kolon- und Rektumkarzinoms.
Chirurgie aktuell Bd. 2, perimed Verlag, Erlangen
(1977), 27

69. Simmons D.A.R., Perlmann P.:
Carcinoembryonic antigen and blood group substances.
Cancer Res. 33 (1973), 313

70. Slater G., Papatestas A.E., Aufses A.H.:
Preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma.
Arch. Surg. 114 (1979), 52

71. Staab H.J., Kapsopoulou K., Anderer F.A., Stumpf E., Fischer R.:
Carcinoembryonales Antigen (CEA):
Klinische Signifikanz der postoperativen Konzentrationsänderung des CEA in Seren von Patienten mit Karzinomen im Magen- und Darmtrakt.
Med. Welt Bd. 27/18 (1976), 864

72. Staab H.J., Anderer F.A., Stumpf E., Fischer R.:
Carcinoembryonales Antigen (CEA).
Klinische Wertung der Rezidivierungs- und Metastasierungsprognosen mittels CEA - Verlaufsanalyse bei Patienten mit Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1082

73. Stallkamp B., Häring R.:
Diagnoseverschleppung beim Rektumkarzinom.
Aktuelle Probleme des Kolon- und Rektumkarzinoms.
Chirurgie aktuell Bd. 2, perimed Verlag, Erlangen (1977), 53

74. Steward A.M., Nixon D., Zamcheck N., Aisenberg A.:
Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients: Serum levels and disease progress.
Cancer 33 (1974), 1246

75. Sugarbaker P.H., Skarin A.T., Zamcheck N.:
Patterns of serial CEA assays and their clinical use in management of colorectal cancer.
Journal of Surgical Oncology 8 (1976), 523

76. Terry W., Henkart P.A., Coligan J.E., et al.:
Carcinoembryonic antigen.
Characterization and clinical applications.
Transplant. Rev. 20 (1974), 100

77. Thomas P., et al.:
Effects of chemical modification of the protein on antigenic activity of carcinoembryonic antigen.
Biochem. Soc. Trans. 4/3 (1976), 513

78. Thomas P., Westwood J.H.:
Carboxyl esterase activity of carcinoembryonic antigen?
Br. J. Cancer 32/3 (1975), 401

79. Thompson D.M., et al.:
The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system.
Proc. nat. Acad. Sci. 64 (1969), 161

80. Turner M.D.:
Carcinoembryonic antigen.
JAMA 231/7 (1975), 756

81. Vincent R.G., Chu T.M.:
Carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Vol. 22/2 (1973), 320

82. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M., Hoffmann R.G., Stearns M., Schwartz M.K., Oettgen H.F.:
Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer.
The New England Journal of Medicine 299 (1978), 448

83. Westwood J.H., Thomas P.:
Studies on the structure and immunological activity of carcinoembryonic antigen - the role of disulphide bonds.
Br. J. Cancer 32/6 (1975), 708

84. Wintzer G.:
Bestimmung des CEA zur Diagnostik und Verlaufskontrolle kolorektaler Karzinome.
Uhlenbruck, Wintzer: CEA und andere Tumormarker, Tumor Diagnostik Verlag, Leonberg (1981), 70

85. Wood C.B., et al.:
Serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in patients with colorectal cancer after surgery: Proceedings of 24th Colloquium on Protides of the biological Fluids (Edt. Peeters H.) p. 465 Pergamon Press, Oxford (1976)

86. Zamcheck N., Doos W.G., Prudente R., Lurie B.B., Gottlieb L.S.:
Prognostic factors in colon carcinoma. Correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology.
Human Pathology 6 (1975), 31

87. Ziegenbein R.:
Tumor-Marker: neue Aspekte für die Labordiagnostik, Fischer Verlag, Stuttgart (1982), 9

88. Ziegenbein R.:
Tumor-Marker: neue Aspekte für die Labordiagnostik. Fischer Verlag, Stuttgart (1982), 18

Herrn Privatdozent Dr. Volker Rötzscher danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine hilfreichen Anregungen und Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Lebenslauf

Am 6. Dezember 1956 wurde ich als Tochter des Sparkassendirektors Dipl.-Kfm. Willi Stapels und seiner Ehefrau Helga, geborene Brüstl, in Viersen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule ging ich 1966 an das Städtische neusprachliche Mädchengymnasium in Viersen und erhielt dort 1975 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1975/76 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf. Im Frühjahr 1978 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung, im Frühjahr 1979 den ersten Abschnitt, im Wintersemester 1980/81 den zweiten und im Oktober 1982 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Am 12. November 1982 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit dem 1. März 1983 arbeite ich als Assistenzärztin an der Radiologischen Klinik des Maria Hilf Krankenhauses in Mönchengladbach bei Herrn Prof. Dr. Anton Düx.